

UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 1956

N° 262

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean, René BARBOT

Né le 6 Décembre 1926 à Châteauroux

Présentée et soutenue publiquement le 12 Avril 1956

FOIE ET HYPOPHYSE
CIRRHOSE ALCOOLIQUE DU FOIE, HORMONE
ANTIDIURÉTIQUE ET EFFETS DE L'OPOTHÉRAPIE
HÉPATIQUE SUR LA DIURESE

Président : Monsieur BOULIN (Professeur)

UNIVERSITE DE PARIS - FACULTE DE MEDECINE

--:--

Année 1956

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jean, René BARBOT

Né le 6 décembre 1926 à Châteauroux (Indre)

--:--

Présentée et soutenue publiquement le 12 avril 1956

--:--

FOIE ET HYPOPHYSE

CIRRHOSE ALCOOLIQUE DU FOIE,

HORMONE ANTIDIURETICQUE ET EFFETS DE L'OPOTHERAPIE

HEPATIQUE SUR LA DIURESE

--:--

Président : Monsieur BOULIN (Professeur)

--:--

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BENARD, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE (G), LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER(E) OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE

I. - PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER
Anatomie Pathologique	DELARUE
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie appliquée à l'Education physique } et aux Sports }	CHAILLEY-BERT
Biologie Médicale	FAUVERT
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Carcinologie	N...
Chimie médicale	JAYLE
Cliniques chirurgicales {	Hôtel-Dieu
	Broussais
	Salpêtrière
	Cochin
Clinique chirurgicale réparatrice et } orthopédique }	BROCQ
Clinique de cardiologie	GAUDART d'ALLAINES
Clinique de chirurgie infantile et } d'orthopédie }	MOULONGUET
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	QUENU
Clinique de la tuberculose	MERLE d'AUBIGNE
Clinique de neuro-chirurgie	MOUQUIN
Clinique de puériculture	FEVRE
Clinique des maladies cutanées et } syphilitiques }	MONOD
Clinique des maladies du sang	BERNARD (E)
Clinique des maladies du système nerveux	PETIT-DUTAILLIS
Clinique des maladies des enfants	LELONG
Clinique des maladies infectieuses	DEGOS
Clinique des maladies mentales et } de l'encéphale }	CHEVALLIER
Clinique du diabète sucré et des maladies } de la nutrition }	ALAJOUANINE
Clinique gynécologique	DEBRE
	MOLLARET
	DELAY
	BOULIN
	FUNCK-BRENTANO



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552424_0039

	MM.
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu BARIETY
	Bichat J. BESANÇON
	Cochin MOREAU
	Broussais de GENNES
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	} DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR-VALLERY-RADOT
Cliniques obstétricales	{ Tarnier LANTUEJOUL
	{ Baudelocque LACOMME
	{ Port-Royal VARANGOT
Clinique Ophtalmologique	VELTER
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique physio-pathologique des pro- blèmes alimentaires. (chaire à titre personnel)	} RICHET
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER
Clinique rhumatologique et sociale	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA
Hygiène et médecine préventive	JOANNON
Médecine du travail	DESOILLE
Médecine Légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et histoire naturelle médicale	} GALLIARD
Pathologie chirurgicale	MENEGAUX
Pathologie exotique	LAVIER
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE
Pathologie humorale et Immunologie expérimentale	} MERKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	MARIE J.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD
Physiologie	BINET
Physico-chimie médicale (Chaire à titre personnel)	DOGNON
Physique médicale	STROHL
Radiologie médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	TURPIN

II.- PROFESSEURS SANS CHAIREMAITRES DE CONFERENCES-AGREGES et AGREGES

MM.

Anatomie	CABROL DEBEYRE DELMAS Pr s. ch OLIVIER
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Melle P) Pr s ch BUSSER GOUYGOU
Bactériologie	CHRISTOL NEVOT
Biochimie médicale	ETTORI POLONOVSKI
Biologie médicale	BOURLIERE
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT
Embryologie	TUCHMANN
Histologie	BULLIARD COUJARD CORNET
Hydrologie	BOYER
Hygiène	DEPARIS Pr s ch
Maladies Infectieuses	BASTIN
Médecine légale et du Travail	DEROBERT Pr s ch GAULTIER HADENGUE
Neurochirurgie	DAVID
Neurologie	LHERMITTE GRASSET
Obstétrique	LE LORIER LEPAGE MERGER MORIN RAVINA ROBEY
Ophtalmologie	BREGEAT DESVIGNES
Orthopédie	JUDET
Oto-rhino-laryngologie	N... AUBRY MADURO
Parasitologie	BRUMPT
Parasitologie coloniale	CHABAUD
Pathologie chirurgicale	ABOULKER BARCAT BAUMANN

	MM.
	CAUCHOIX
	DUBOST
	FAUREL
	FLABEAU
	GERMAIN
	GOSSET
Pathologie chirurgicale	LAURENCE
	LORTAT-JACOB
	MATHEY
	OLIVIER (Cl)
	POILLEUX
	THOMERET
	VERNE (J.M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER J.
	MAURICE
	BOUVIER
	BOUDIN
	BRICAIRE
	BRISSAUD
	GASTAIGNE
	CONTE
	DEROT
	DOMART
Pathologie médicale	LAMOTTE
	LAROCHE
	MACREZ
	MILLIEZ
	PEQUIGNOT
	PERRAULT
	RAMBERT
	ROYER
	THIEFFRY
	TURIAT
	WOLFRAMM
Pédiatrie	JOSEPH
	POLONOVSKI(Cl)
	MOZZICONACCI
Pharmacologie	LEVY (Melle)Pr s ch
	CHEYMOL Pr s ch
	BARGETON
Physiologie	DEJOURS
	PARROT
	DJOURNO Pr s ch
Physique médicale	GOUGEROT
Pneumo-phtisiologie	KREIS
Psychiatrie	BARUK
Psychiatrie infantile	PICROT
Rhumatologie	MICHAUX
	DELBARRE
Stomatologie	CERNEA
	CHAPUT (Mme)
Thérapeutique	CHASSAGNE
Urologie	KUSS

III.- PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES

RAPPELES A L'EXERCICE

(pour le service des examens)

GATELLIER (Clinique chirurgicale), LE LORIER V. (Obstétrique),
VAUDESCAL (Obstétrique).

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRES ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE.

à titre permanent. MM.

Clinique chirurgicale	AMELINE
	HUGUIER
	LEGER
	PADOVANI
	ROUX
	RUDLER
	SICARD
Clinique médicale	BROUET
	DREYFUS
	FAUVERT
	HAGUENAU
	HAMBURGER
	KOURILSKY
	MARCHAL
Clinique obstétricale	ECALLE
	MAYER
Clinique Ophtalmologique	OFFRET
	RENARD
Clinique urologique	COUVELAIRE

-:-

Secrétaire Général de la Faculté... M. MOREL
Secrétaire... Melle CHAINTREUIL

-:-

Bibliothécaire en Chef Dr HAHN
Conservateur Melle GOICHON
Melles DUMAITRE
Bibliothécaires LE NOIR
METIN
QUIEVREUX

-:-

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

-:-

A ma Mère,

A mon Père,

Faible témoignage de mon affection

A tous ceux qui me sont chers.

A Monsieur le Professeur BOULIN

Professeur de Clinique du diabète sucré
et des maladies de la nutrition,
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de
cette thèse

Qu'il veuille bien agréer l'assurance de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur Agrégé GILBERT-DRIFYFUS

Officier de la Légion d'Honneur

Nous le remercions vivement
pour l'accueil qu'il nous a
fait dans son service.

Nous voudrions qu'il trouve ici
un témoignage de notre gratitu-
de et de notre admiration.

A Monsieur le Docteur Marcel ZARA

Ex-chef de Clinique à la Faculté de
Médecine de Paris,
Assistant des Hôpitaux de Paris,

Qui nous a inspiré le sujet de
cette thèse et nous a dirigé
dans son exécution.

En reconnaissance du précieux en-
seignement qu'il nous a donné

A mon Ami, le Docteur Elie TYAN,

A Monsieur SICARD

de la Société Française des
Laboratoires ABBOTT

A Monsieur SCHMIDT

En remerciement pour leurs
conseils éclairés.

FOIE ET HYPOPHYSE
CIRRHOSE ALCOOLOQUE DU FOIE, HORMONE
ANTIDIURETICQUE ET EFFETS DE L'OPOTHERAPIE
HEPATIQUE SUR LA DIURESE

INTRODUCTION

-:-

L'emploi des extraits hépatiques dans le traitement des cirrhoses du foie a souvent pour résultats une amélioration clinique objectivée par la disparition de l'asthénie, le retour de l'appétit, la reprise de la diurèse, la diminution d'importance des épanchements de l'ascite et des oedèmes. Des auteurs français et étrangers ont même signalé comme effets de cette thérapeutique une amélioration biologique avec la normalisation des épreuves fonctionnelles du foie, enfin une amélioration anatomique vérifiée par des ponctions biopsies (1).

C'est à l'action diurétique d'un extrait de foie § mis récemment à notre disposition que nous réservons notre étude : peut-on donner à cette action une explication, certainement partielle, mais rationnelle ?

Nous envisagerons rapidement la physiopathologie de l'oedème hépatique et les anomalies du fonctionnement rénal au cours des cirrhoses du foie.

Nous verrons que le syndrome de rétention aqueuse dépend des facteurs multiples et qu'un facteur hormonal a été invoqué à la suite de la découverte dans les urines d'une substance

antidiurétique, par Ralli et ses collaborateurs (2).

Après les études de Gilbert-Dreyfus et de Schiller nous savons que cette substance diffuse dans les humeurs et qu'un défaut d'inactivation hépatique entraînerait un taux trop élevé d'hormone antidiurétique post-hypophysaire (ADH) (3).

Quelque soit la part qui revient à la substance de Ralli et à l'ADH, dans la genèse de l'oedème hépatique, il paraît logique de rendre ces principes antidiurétiques responsables de l'oligurie.

Nous exposerons un aperçu nouveau sur la nature de la substance antidiurétique récemment mis au point par les auteurs américains. Nous rapporterons quelques observations et les premiers résultats d'un travail expérimental basé sur l'hypothèse d'une inactivation de la substance de Ralli par les extraits de foie.

L'action diurétique de cette médication tiendrait peut être dans la suppression des effets exagérés de l'ADH. et dans la réduction du taux de la substance de Ralli.

-:-

§ Extrait de foie injectable Abbott

- I -

Comment conçoit-on la pathogénie de l'ascite et des oedèmes dans les maladies du foie et dans les cirrhoses alcooliques en particulier ? Le fonctionnement rénal au cours des cirrhoses. Relations entre les troubles de la diurèse et la répartition interne des liquides - Les causes hormonales des anomalies du fonctionnement rénal.

L'ascite et les oedèmes constituent une des manifestations fondamentales de la pathologie hépatique ; ce trouble essentiel, observé de longue date, demeure aujourd'hui imparfaitement connu quant à son mécanisme formateur. Or, seule une connaissance approfondie de ce phénomène complexe peut permettre un traitement rationnel.

Nous allons analyser brièvement les multiples facteurs qui interviennent dans la genèse de l'ascite et des oedèmes. Nous adoptons la distinction préconisée par le Professeur Cachera entre deux catégories de facteurs :

- 1- Ceux qui concourent à la répartition interne anormale des liquides organiques.
- 2- ceux qui troublent l'excrétion rénale de l'eau et du sodium (4)

I) La répartition anormale de l'eau dans l'organisme dépend principalement de trois facteurs :

- 1 - l'hypoprotéïnémie
- 2 - l'exagération de la perméabilité capillaire
- 3 - l'hypertension portale.

Abrami et Wallich, en 1929, soulignaient la relation qu'il convient d'établir entre la perturbation de l'équilibre des albumines sanguines dans la cirrhose du foie, et la formation des oedèmes et de l'ascite. Cette perturbation consiste en une hypoalbuminémie avec inversion du rapport sérine/globulines, et partant en une diminution de la pression oncotique du plasma et fuite de l'eau vers les tissus. Depuis, l'importance de ce facteur a reçu pleine confirmation, et si des discordances ont souvent été signalées tendant à son rejet, rappelons que dès leur première **communication** à la Société de Biologie, les auteurs émettaient déjà des réserves et limitaient la portée de leur conclusion : " Si l'ascite n'existe qu'exceptionnellement au cours des cirrhoses sans inversion du rapport S/G dans le sang, par contre, l'inversion n'implique pas forcément la présence d'ascite " ... et les auteurs citaient notamment le cas d'un malade atteint de cirrhose de Laënnec dont l'ascite avait disparu récemment sous l'influence des seuls diurétiques et dont le rapport S/G restait à 0,97 , avec une protidémie totale à 81 g. (5) C'est toutefois sur la constatation de cirrhoses très améliorées par un traitement comportant le régime et des extraits de foie injectés par voie intraveineuse, et amenant un assèchement complet de l'ascite, sans remontée de la protidémie, ni relèvement du rapport sérine/Globuline que les américains Ralli-Hoagland et Coll. crurent bon de chercher une autre explication à la formation de l'ascite et des oedèmes, et découvrirent dans les urines l'existence d'une substance anti-diurétique. Nous aurons à y revenir.

Le deuxième facteur est l'exagération de la perméabilité capillaire pour l'eau, les électrolytes, les protéines (Fiessinger). Ce trouble paraît intéresser surtout le territoire porte car la présence d'albumine est en plus grande quantité dans l'ascite que dans le liquide d'œdème périphérique (Fauvert).

Enfin, le troisième facteur, l'hypertension portale. Depuis la première description de Gilbert et Villaret jusqu'aux études les plus récentes, l'hypertension portale tient une place prédominante dans l'étude de la physiopathologie de l'ascite et de l'œdème hépatique. Toutefois le doute subsiste quant à son rôle exact dans la formation de l'ascite. Vouloir tout rapporter à l'hypertension portale ou lui contester toute influence serait également excessif. Car déclare Cachera : " l'hypertension portale n'intervient pas également dans toutes les affections hépatiques accompagnées d'œdèmes et d'épanchements, et surtout elle n'intervient jamais seule et se trouve ordinairement associée à d'autres facteurs pathogéniques de l'ascite et des œdèmes."

En effet, il a été constaté que, seule, elle ne suffit pas à provoquer l'ascite. Dans le cas typique des blocages extrahépatiques, les fortes élévations de pression, que les chirurgiens peuvent bien mesurer aujourd'hui, auraient comme principale expression clinique l'hémorragie (Cachera). Quand l'ascite survient, ce serait alors selon un processus particulier : elle fait le plus souvent suite à une hémorragie importante, et son apparition coïncide avec l'hypoprotidémie provoquée par la spoliation sanguine. Ces hypothèses s'accordent avec les résultats expérimentaux de Volviler, Grindlay et Bollman qui réalisent chez le chien l'apparition de l'ascite quand, à la striction des

veines porte et cave inférieure ils associent une soustraction importante du plasma(4).

Les ascites posthémorragiques du syndrome de Banti au début sont souvent passagères et spontanément régressives. Cette régression semblerait évoluer parallèlement à la restauration de la protidémie.

Ces observations démontrent les "effets synergiques de deux facteurs pathogéniques : l'hypertension portale et l'hypoprotéïnémie."

D'ailleurs dans les cas des cirrhoses ascitogènes (alcooliques, métaictériques ou autres) l'hypertension portale est liée généralement à d'autres perturbations biologiques dues à l'atteinte hépatique (déséquilibre protidique du plasma, perméabilité capillaire anormale, élimination rénale de l'eau et du sodium défectueuse). Associée à ces facteurs, elle produit ses effets maxima sur la répartition interne des liquides organiques, et l'on constate la formation d'une ascite abondante et sans cesse récidivante.(4) Localiser l'épanchement dans la cavité péritonéale plutôt que de provoquer à elle seule la formation de l'ascite, tel paraît être le rôle de l'hypertension portale.

Deux exemples significatifs illustrent cette conception : la comparaison entre la cirrhose hydropigène et le syndrome oedémateux de la néphrose montre avec évidence la différence qui existe dans l'aspect clinique, malgré un déséquilibre protidique de même degré et une même rétention rénale du chlorure de sodium : l'hypertension portale de la cirrhose enforme le liquide d'oedème dans la cavité péritonéale. Enfin, que ce soit spontanément, ou

à la suite de traitements spéciaux ou d'ordre général (régime désodé, traitements hormonaux, protidothérapie, etc...) on peut voir survenir chez des cirrhotiques la résorption d'une ascite abondante, sans que les lésions hépatiques et la fibrose surtout, comme l'ont confirmé des ponctions-biopsies aient eu le temps de se modifier."

Et Cachera de conclure " l'hypertension portale, facteur important, localisant l'épanchement dans la cavité péritonéale, le cède néanmoins en efficience aux facteurs de rétention aqueuse générale, puisque l'ascite d'une cirrhose confirmée, où l'hypertension portale joue au maximum, peut se résorber rapidement sous l'effet de changements dans les éliminations rénales." (4)-(6)

Du point de vue symptomatologique on peut donc reprendre la classification donnée par Abrami en 1932, qui rapporte à l'hypertension portale :

- la localisation de l'ascite
- la circulation veineuse collatérale et les hémorroïdes
- certaines hémorragies gastr. intestinales
- et seule parmi les troubles de la diurèse,
- l'opsiurie (7)

II) Abordons maintenant la deuxième catégorie de facteurs responsables de l'œdème hépatique : ils conditionnent les troubles de l'excrétion rénale de l'eau et du sodium. Nous envisagerons ainsi les troubles de la diurèse et nous approchons de l'objet principal de notre travail. Dès 1901 Gilbert et Lereboullet décrivent l'opsiurie des cirrhotiques (8). De 1901 à 1906, Gilbert et Villaret édifient le syndrome d'hypertension portale. Les troubles de l'élimination rénale de l'eau, en particulier

l'opsiurie, sont rapportés dans la thèse de Villaret(1906). Mais des troubles analogues de l'élimination de l'eau ont été décrits par Brulé et J.Cottet dans les hépatites infectieuses bénignes sans hypertension portale.

En 1903 Achard et Paisseau, Olmer et Gilbert montrent la faible élimination du chlorure de sodium. Basés principalement sur les dosages du chlore, ces travaux ont été confirmés récemment par de nombreuses études portant sur l'excrétion du sodium(9).

Citons encore les recherches de Lemièrre et Levesque sur l'importance de la teneur en sel du régime, la thèse de Cahn, celle de Varay. Les travaux à l'étranger des viennois Molitor, Pick, Adlesberg.(10). Ces travaux innombrables ont établi définitivement l'incapacité du rein des cirrhotiques à éliminer l'eau et le sodium " incapacité d'autant plus remarquable, dit Cachera, qu'elle est élective et que les reins de ces sujets sont par ailleurs fonctionnellement sains ; ils sont capables de concentrer l'urée normalement et il est frappant de constater que le potassium, au contraire du sodium et du chlore, est excrété à de fortes concentrations " (4).

En effet, la majorité des auteurs, depuis Rayer(1830) Lanicereaux (1869) Chlarcot (1874) Cornil (1875), Triboulet(1905) puis Fiessinger et Varay, concluent à l'absence d'atteinte anatomique du rein au cours des cirrhoses.

A noter cependant les opinions opposées de Gilbert et Villaret (1906) qui soulignent les troubles circulatoires et le développement des anastomoses portorénales avec état congestif de la corticale. Citons l'étude récente de Cattan qui montre la fréquence des altérations glomérulaires (11).

Faut-il attribuer à ces facteurs mécaniques, circulatoires, une partie des troubles de la diurèse, tels qu'une réduction du volume de filtration glomérulaire, une réabsorption accrue de l'eau et du sodium? " Ces facteurs peuvent jouer un rôle dont il est difficile d'évaluer l'importance" Cachera.

Cependant, les données cliniques confirment plutôt l'intégrité anatomique des reins des cirrhotiques : l'albuminurie, la cylindrurie, sont exceptionnelles et les chiffres bas de la tension artérielle et de l'azotémie sont classiques.

En définitive, les meilleurs tests d'une conservation des fonctions rénales sont : la concentration moléculaire globale de l'urine, plus basse qu'à l'état normal cependant supérieure à celle du plasma, malgré la faible concentration du chlore et du sodium, et les concentrations élevées d'urée urinaire, liées au catabolisme protéique exagéré, en faveur d'une capacité fonctionnelle satisfaisante.

L'étude de l'oligurie des cirrhotiques doit faire la part respective des troubles de la filtration glomérulaire et de la réabsorption tubulaire de l'eau.

Etudiée en France, pour la première fois par Fiessinger, Varay, Gajdos et Panyotopoulous, chez 14 sujets cirrhotiques, la clearance de la créatinine exogène montre une diminution de la filtration dans 9 cas, un chiffre normal ou élevé dans 5 cas (I938) (I2). Patek trouve des clearances à l'inuline normales (I948). Goodyer et Coll. Epstein trouvent des résultats le plus souvent normaux (I950) - Par contre Cachin et Varay, Leslie,

Ralli et Johnson (1951) constatent des chiffres bas.

Récemment, Cachera et Darnis étudient la clearance à la créatine endogène dans 25 cas : treize malades présentaient une cirrhose avec ascite stable ; la valeur moyenne de 24 déterminations de leur clearance glomérulaire fut de 51 cm³/minute (valeur normale = 124,1 ± 25,8). Les 12 autres malades présentaient une ascite à reproduction rapide : la valeur moyenne de leur clearance fut de 39.3 cm³/minute. Récemment Paris, Langeron, Paget, Nolf, Lifoogle, avec l'hyposulfite de sodium, Pasteur-Vallery-Radot et Cl.Laroche avec le mannitol ont constaté un abaissement de la clearance glomérulaire.

En conclusion des derniers travaux, il paraît donc exister une nette diminution de la filtration glomérulaire(4) L'étude de la réabsorption tubulaire de l'eau, en particulier celle faite par Cachera et Darnis, montre, quelque soient les procédés employés (ingestion simple ou injection de solutions isotoniques ou hypertoniques) une réabsorption tubulaire intense au niveau de la partie distale des tubes. Les auteurs insistent sur la différence considérable qui distingue la réponse diurétique des cirrhotiques avec ascite stable, où 88,9 % de l'eau absorbée est éliminée en 4 heures, et celle des cirrhotiques avec ascite récidivante où 19,7 % seulement de l'eau est excrétée. Cherchant à évaluer l'importance respective de la filtration glomérulaire et de la réabsorption tubulaire, les auteurs concluent que ce sont les anomalies de la réabsorption qui prédominent.

Dans le même travail Cachera, Darnis et Lubetzki, étudient l'élimination du chlore et du sodium chez les cirrhotiques

II.

avec et sans ascite : dans les cirrhoses graves dont l'ascite et les oedèmes se reproduisent rapidement, l'élimination quotidienne du sodium est très basse, inférieure à 10 meq par jour.

Dans les cirrhoses où l'ascite est plus stable l'élimination urinaire est plus importante, atteignant 40 à 60 meq de sodium par jour. Chez un cirrhotique dont l'élimination urinaire ne dépasse pas 10 meq par jour, un bilan sodé positif existe. Par contre, chez les cirrhotiques à ascite stable, les éliminations quotidiennes de sodium sont de l'ordre de grandeur des apports en sel des régimes déchlorurés ordinaires, qui habituellement comportent encore 3 à 4 de sel (52 à 68 meq. de sodium). C'est dire l'intérêt des régimes strictement désodés.

Là aussi, les auteurs ont exploré le mécanisme rénal de la rétention sodée pour faire la part de la filtration et de la réabsorption. Il apparaît que chez les cirrhotiques, quelque soit la rapidité de reproduction de leur ascite, existe une diminution considérable de la quantité de sodium filtrée. Seul ce point peut être considéré comme acquis. La question de la réabsorption du sodium est ainsi posée : " en présence d'une quantité réduite de sodium filtrée quel peut être le comportement des fonctions tubulaires"? Les auteurs sans apporter de réponse définitive, pensent néanmoins à une réabsorption accrue.

III) Il reste à établir les relations entre les troubles de l'élimination rénale de l'eau et du sel, et les anomalies de la répartition interne de l'eau.

Cachera, Darnis et Lubetzki ont dosé 30 fois le sodium plasmatique chez des cirrhotiques dont l'ascite se reproduisait rapidement : ils trouvent un taux moyen de 131,9 meq par litre. Par contre chez les cirrhotiques à ascite stable (25 dosages) le taux s'est élevé à 136, meq, 4 et à 137,9 meq chez les cirrhotiques anascitiques, à 138,2 meq chez les sujets normaux. Une diminution de la natrémie chez les cirrhotiques ascitiques avait déjà été signalée par Misenmenger.

D'autre part, les auteurs ont constaté que l'élimination du sodium est d'autant plus réduite que la natrémie est plus basse. A la natrémie très basse des cirrroses avec ascite à reproduction rapide, correspond une excrétion sodée très faible. Au contraire, les cirrroses avec ascite stable ont une natrémie plus haute et une excrétion sodée plus élevée.

Ainsi le secteur extracellulaire est dans les cirrroses avec ascite à reproduction rapide le siège d'une hypotonie osmotique avec basse concentration de sodium.

D'autre part, après Peraro (1946) Hiller (1947) Baez Villasenon (1950) Cachera Darbis et Leperck ont vu que le volume du plasma circulant est nettement accru dans les cirrroses alcooliques.

Nous savons que normalement une diminution de la pression osmotique du plasma inhibe la sécrétion de l'hormone antidiurétique de manière à corriger par élimination rénale, la dilution exagérée du plasma. (Verney)(13).

Or, nous constatons chez les cirrhotiques que la réabsorption tubulaire de l'eau loin d'être diminuée est accrue.

Avant d'envisager le problème du rôle éventuel de l'hormone antidiurétique, constatons qu'il y a là une première anomalie.

Par ailleurs, une deuxième anomalie est à souligner : bien que la sérum'albumine qui détient le pouvoir osmotique principal soit particulièrement abaissée dans les cirrhoses, le volume liquide circulant est accru. Cachera, Darnis et Lepeick constatent que les concentrations en albumine les plus faibles correspondent aux volumes plasmatiques les plus élevés. Et ces auteurs concluent : " l'hypoalbuminémie dans les cirrhoses n'entraîne pas le retentissement attendu sur le volume circulant ; celle-ci se trouve au contraire majorée par un phénomène de dilution ". Et ils ajoutent : " La confrontation entre l'état des éliminations urinaires et le déséquilibre de l'hydratation interne rend plausible la formation d'un cercle vicieux : un filtrat glomérulaire réduit, une réabsorption tubulaire élevée de l'eau et du sodium survient chez un organisme hyperhydraté, avec une concentration basse du sodium dans un plasma dilué"(4).

Considérons maintenant les causes des anomalies rénales. Nous avons cité dans la question de l'intégrité anatomique du rein des cirrhotiques les causes mécaniques, hémodynamiques liées aux anastomoses portorénales et à l'hypertension portale. Celle-ci serait pour Villaret responsable d'une stase dans la circulation rénale, génératrice des troubles fonctionnels. L'hypertension veineuse rénale influencerait sur les éliminations urinaires en diminuant la filtration glomérulaire et en augmentant la réabsorption tubulaire de l'eau et du sodium.

Ces faits ont-ils été constatés après les interventions chirurgicales pour anastomoses splénorénales?

Les études ont donné lieu jusqu'ici à des constatations contradictoires et le rôle possible de facteurs hémodynamiques n'est pas encore définitivement établi.

Enfin on a envisagé des causes hormonales

Il est maintenant démontré que le foie se comporte comme le principal foyer d'inactivation des hormones parmi lesquelles celles qui ont d'importantes propriétés sur l'élimination rénale de l'eau et des électrolytes.

De fait on a vérifié chez les cirrhotiques des taux d'hormones anormalement élevés, mais des contradictions et des exceptions ne sont pas rares (élévation des oestrogènes, baisse des androgènes, Zondek, Charbonnier (14), diminution des I7 cétostéroïdes, augmentation des corticoïdes réducteurs. Bongiovanni, Eisenmenger, Shadakscharappa et Coll. insuffisance thyroïdienne, Durlach, augmentation des Phénolstéroïdes, Walter et Coll...)

On a proposé comme explication logique à l'excès des hormones un défaut d'inactivation de la cellule hépatique. Mais la question peut se poser encore de différentes façons :

- il peut exister au cours des affections hépatiques une atteinte simultanée des endocrines et du foie, sans que la lésion endocrinienne soit secondaire à la lésion hépatique.

- en ce qui concerne l'action antidiurétique des hormones - ce qui nous intéresse surtout ici - on a incriminé directement une sécrétion hormonale appartenant au foie lui-même (H. Roger) (6) .

Envisageons rapidement les hormones dont l'action, peut influencer le métabolisme de l'eau et des électrolytes :

Les oestrogènes :

L'excès des oestrogènes au cours des hépatites est solidement établi. L'inactivation des oestrogènes est prouvée (Zondek) elle se ferait notamment par conjugaison avec l'acide glycozonique ou sulfurique. Néanmoins l'hyperoestrogénie tient-elle une grande importance dans la genèse de l'œdème hépatique? Les altérations aiguës du foie observées, par exemple, dans l'hépatite épidémique réalisent les conditions optima d'une inactivation insuffisante des oestrogènes. On doit remarquer que semblables lésions affectant des sujets jeunes dont les glandes endocrines sont intactes, ne comportent pas dans la majorité des cas la présence d'œdèmes. Le plus souvent la rétention aqueuse est latente. Par contre chez des sujets plus âgés dont les glandes productrices d'oestrogènes ont une sécrétion diminuée - ce qui devrait en partie compenser l'insuffisance d'inactivation hépatique - les cirrhoses alcooliques s'accompagnent volontiers d'œdèmes et d'épanchements abondants (6). Quoiqu'il en soit l'action des oestrogènes est double : ils retiennent l'eau et le chlorure de sodium ; et cette double rétention caractérise bien l'anomalie du fonctionnement du rein au cours des cirrhoses.

Les hormones corticosurrénales

Le foie inactive-t-il les hormones surrénales. Existe-t-il au cours des cirrhoses une atteinte propre des glandes surrénales ? La sécrétion surrénale est-elle accrue ou dissociée? La plupart des auteurs (14) reconnaissent une diminution des 17 cétostéroïdes urinaires dont la seule raison n'appartiendrait pas

à l'insuffisance gonadique ; par ailleurs une élévation légère des glucocorticoïdes. La question reste en suspens. Mais peut être une acquisition récente apportera-t-elle dans ce problème un peu plus de lumière : Leutschner a trouvé dans les urines des cirrhotiques une augmentation du " sodium retaining corticoïde " dont les propriétés physiques, cliniques et pharmacologiques coïncident avec celles de l'Aldostérone. Bien mieux que la DOCA dont il convient de dire qu'il n'a jamais été démontré qu'elle était une hormone corticosurrénale naturelle, l'aldostérone exercerait une puissante action sur la rétention du sodium et sur l'excrétion du potassium. L'exagération de ces deux phénomènes caractérise encore le fonctionnement rénal au cours des cirrhoses. Mais l'action des hormones corticosurrénales rend assez mal compte de l'oligurie. Si l'aldostérone, expérimentalement, n'a aucune influence sur l'élimination de l'eau à une dose pourtant 10 fois supérieure à celle qui entraîne une rétention de sodium de 80 % (Desaulles, Tripod et Schuler 1953), les hormones corticales, comme l'ont prouvé de nombreux travaux que nous ne rapporterons pas ici, stimulent la diurèse. Cette action diurétique paraît plus nette encore (avec une excrétion simultanée des corticoïdes accrue) chez les sujets en état de grande surcharge hydrique. (Llyod et Lobotsky 1950) (I4) (I5) (I6).

Reste l'hormone antidiurétique post hypophysaire -ADH

L'excès de l'ADH expliquerait la réabsorption tubulaire de l'eau exagérée et l'oligurie. Ralli, Hoagland et leurs Coll. en découvrant dans les urines des cirrhotiques une substance anti-diurétique ont posé le problème de l'intervention de l'ADH dans la genèse des troubles de la diurèse au cours des cirrhoses.

- II -

La substance antidiurétique de Ralli. Sa découverte dans les urines des cirrhotiques, dans le sang et dans l'ascite. - Le problème de sa nature chimique et de son identité avec l'hormone antidiurétique post hypophysaire. - Les hypothèses récentes émises pour expliquer l'excès de cette substance dans l'organisme des cirrhotiques

En 1945, Ralli, Robson, Clark et Hoagland tirent les conclusions suivantes d'une étude sur le traitement des cirrhoses ascitiques (2) : " Durant les trois dernières années nous avons traité des cirrhotiques qui présentaient une ascite telle que des ponctions répétées étaient nécessaires. En plus d'un régime approprié, les malades recevaient un extrait de foie aqueux préparé au Rockefeller Institute for medical Research. L'extrait dilué dans du sérum physiologique était administré par voie veineuse. Au bout d'un temps variable selon les malades, la formation d'ascite fut stoppé.

Des dosages de protides sanguins, de la sérine et des globulines furent pratiqués pendant et après la période de rétention aqueuse. Ces dosages furent aussi effectués sur des cirrhotiques sans ascite. Dans tous les cas les chiffres de protidémie furent trouvés abaissés. Or on s'aperçut que le

traitement par le régime et l'extrait de foie amenait une disparition de l'ascite sans modification de la protidémie. L'albumine sérique demeura anormalement basse dans plusieurs cas, alors que l'ascite avait disparu depuis plus de six mois

Ces résultats montrent que le taux d'albumine plasmatique n'est pas un facteur déterminant de la rétention aqueuse. Une autre théorie susceptible de donner une explication à cette perturbation doit être cherchée " les auteurs posent alors l'hypothèse que l'oligurie des cirrheses reflète la cause et non la conséquence de la rétention d'eau et cherchent si l'urine des malades possède un pouvoir antidiurétique :

" Nous examinâmes des urines de cirrhotiques avec et sans ascite, et des urines de sujets normaux.

Un pouvoir antidiurétique considérable fut trouvé chez les cirrhotiques avec ascite (trois cas de cirrhose avec ascite et oedèmes). Chez trois malades améliorés par le traitement au point que l'ascite et les oedèmes avaient disparu au moment du test, un faible pouvoir antidiurétique fut constaté. De même le pouvoir antidiurétique était peu élevé chez les cirrhotiques qui n'avaient jamais eu d'ascite. Néanmoins, dans tous les cas les chiffres étaient supérieurs à ceux des sujets normaux." Conjointement, les urines à fort pouvoir antidiurétique étaient peu élevées chez les cirrhotiques qui n'avaient jamais eu d'ascite. Néanmoins, dans tous les cas les chiffres étaient supérieurs à ceux des sujets normaux." Conjointement, les urines à fort pouvoir antidiurétique, se montrent dépourvues d'action chlorurétique. Cette découverte fut confirmée par les travaux de Dull et Frame(1948) de Wesson, Anslow

et Smith(1948)(17). Stueck, Leslie et Ralli (1949) montrent ensuite que la méthode de préparation des concentrats d'urine dont on veut mesurer le pouvoir antidiurétique est critiquable à deux points de vue (17) :

- la dialyse prolongée (durant 5 jours) entraîne une perte considérable de substance antidiurétique.
- le pouvoir antidiurétique testé sur l'animal (le rat hydraté) n'apparaît qu'à des taux de concentration d'urine suffisamment élevés.

Grolman et Woods (1949) mirent au point une méthode d'extraction chimique comprenant l'absorption sur du charbon, l'élution par l'acide acétique, la précipitation successivement sur l'alcool éthylique et l'essence de pétrole (17) .

C'est néanmoins à la méthode initiale de dialyse et de concentration que sont restés fidèles bien d'autres chercheurs. Le seul inconvénient que cette méthode puisse comporter étant un risque d'erreur par défaut, on l'utilise encore, en prenant soin de faire une dialyse moins prolongée.

En 1950, Lloyd et Lobotsky titrent l'activité anti-diurétique du sérum sanguin chez les cirrhotiques. Leurs résultats sont concordants : trois cirrhotiques ayant une balance positive hydrique présentent un pouvoir antidiurétique élevé (16).

En 1950, Gilbert Droyfus et ses collaborateurs montrent que le liquide d'ascite a un pouvoir antidiurétique très augmenté. Ils établissent ainsi la diffusibilité du principe antidiurétique dans les humeurs des cirrhotiques. Ils posent le problème de sa nature et de son identité avec l'hormone posthypophysaire et

interprètent son excès comme un témoin direct du fonctionnement hépatique défectueux (3).

Mais avant d'aborder ce sujet, il nous faut exposer la technique du dosage du pouvoir antidiurétique (due à Burn 1931) (18) : le malade n'est soumis en vue du dosage, à aucun régime spécial, et en particulier l'eau de boisson lui est laissée à volonté. Il urine le matin au réveil, et ces urines sont jetées. Les autres urines de la journée, jusques et y compris celles du lendemain matin sont recueillies à mesure de leur émission et conservées à la glacière sous une mince couche de toluène.

L'urine débarrassée du toluène par décantation est additionnée d'une solution d'acide acétique à 20 %, jusqu'à pH4, puis filtrée avant d'être répartie par fractions de 200 cm³ dans des sacs en cellulose. Elle est soumise à la dialyse qui s'effectue pendant 12 heures à l'eau courante à travers la membrane cellulosique. Le dialysat est ensuite livré à l'évaporation à l'air libre, accélérée par ventilation de façon à ramener le volume global de la diurèse des 24 heures, aux environs de 80 cm³. Cette opération demande 36 à 48 heures. On étend d'eau distillée jusqu'à un volume de 100 cc, puis on filtre à nouveau. Dès lors, le concentrat est prêt pour l'essai biologique.

La même préparation est applicable au liquide d'ascite : celui-ci prélevé par ponction est acidifié à pH4, filtré, soumis à la dialyse, ensuite concentré par évaporation, au 1/10^è du volume initial.

L'essai biologique repose sur la constatation que la diurèse provoquée chez le rat par ingestion d'eau, est retardée quand simultanément est administrée une solution douée d'un

pouvoir antidiurétique. On utilise des groupes de 4 rats albinos mâles, d'une même portée, d'un poids allant de 180 à 260 g, et mis au même régime.

On vérifie d'abord la fidélité de la réponse diurétique des groupes dans des limites de variations étroites. Quelques épreuves de diurèse provoquée sont ainsi nécessaires pour habituer les animaux. Le groupe est à jeun durant les 12 heures qui précèdent le test, mais l'eau de boisson lui est laissée ad libitum, car la privation d'eau est à elle seule suffisante pour déclencher chez l'animal une sécrétion d'hormone posthypophysaire, cause d'erreur.

On administre par tubage un volume d'eau égal à 5 cm³ par 100 g de poids. L'eau est à la température du laboratoire pour éviter les réactions vasomotrices. Dans les expériences témoins, on injecte dans le péritoine 1 cm³ d'eau distillée par 100 g. de poids. Pour titrer le liquide d'ascite ou l'urine on injecte par voie intrapéritonéale 1 cm³ du concentrat à analyser, par 100 g. de poids. On détermine le temps nécessaire à l'élimination de la moitié du volume d'eau ingérée pour chacun des groupes d'animaux. Si T₁ et T₂ sont les temps obtenus respectivement par 2 groupes, et si t₁ et t₂ sont les temps établis, par ces mêmes groupes au cours des épreuves témoins de diurèse provoquées la différence entre les moyennes
$$\frac{T_1 + T_2 - (t_1 + t_2)}{2}$$
 exprime en minutes retard l'inhibition de la diurèse par le concentrat injecté. C'est le pouvoir antidiurétique. Les animaux sont ensuite laissés au repos pendant une semaine et un lot de rats n'est utilisé à nouveau, que lorsque l'épreuve témoin de diurèse provoquée est redevenue normale.

Mais que signifie exactement l'élévation du pouvoir antidiurétique ainsi mis en évidence ?

L'hypothèse la mieux fondée qui s'offre à l'esprit est d'attribuer cette activité à l'hormone antidiurétique neuro-hypophysaire. Mais rien ne prouve de façon décisive que l'activité antidiurétique soit liée à l'hormone post-hypophysaire. Seul l'isolement chimique de cette hormone permettrait de résoudre définitivement le problème. En attendant, les arguments physiologiques sont encore les plus solides en faveur de l'identité des deux principes. Il est à remarquer que l'inhibition diurétique produite sur le rat par le concentrat d'urine ou d'ascite est semblable à celle de l'administration directe d'extrait de posthypophyse. La freination se fait graduellement, l'élimination de l'ingest hydrique est décalée, retardée par rapport aux témoins, mais s'effectue en entier. Par ailleurs, l'activité antidiurétique des liquides biologiques comme celle des extraits posthypophysaires commerciaux est détruite par l'acide thioglycolique. La substance de l'urine ne dialyse pas et migre à l'ultracentrifugation, comme les extraits frais de post-hypophyse broyés, dans lesquels l'activité antidiurétique paraît liée à une grosse molécule non dialysable.

Amos, Moor et Van Dyle font remarquer justement (19) que la forme sous laquelle l'hormone est sécrétée par l'hypophyse puis excrétée ensuite par les reins n'est pas nécessairement la même. Certes on ne peut en dire autant de la substance décollée dans le sérum sanguin et l'ascite.

D'autre part, le pouvoir antidiurétique dans l'urine des sujets sains s'élève après injection d'hormone posthypophysaire et dans les conditions qui stimulent la sécrétion endogène d'ADH : deshydratation (jeûne complet de 12 heures, par exemple, Lloyd et Lobotsky(16) - injection intracarotidienne d'une solution saline hypertonique, qui par l'intermédiaire des osmorécepteurs de Verney, entraîne une sécrétion enurohypophysaire accrue.

Enfin, un argument de poids est donné par l'étude de Cachera et de son élève, Caroit sur la recherche d'un pouvoir ocytocique associé au pouvoir antidiurétique dans les urines des cirrhotiques. L'analyse qualitative du facteur ocytocique se fait sur la corne utérine isolée du cobaye, montée dans un bain, où l'on ajoute une quantité donnée de concentrat urinaire à tester. Cachera et Caroit ont étudié 21 cas dont 18 cirrhoses alcooliques. 14 fois ils ont mis en évidence un pouvoir ocytocique très net et chaque fois le pouvoir antidiurétique était présent(20).

Suzor, Juret, Polimarchatti ont étudié le pouvoir ocytocique dans 33 cirrhoses : ils l'ont constaté dans 31 cas(20).

Les deux propriétés mises en évidence avec une simultanéité constante, et jamais en défaut, amènent à penser que la substance de Ralli n'est autre que l'hormone du lobe postérieure de l'hypophyse, dont deux activités essentielles sont précisément d'inhiber la diurèse et d'inciter la corne utérine de cobaye à la contracture. Mais il existe de nombreux arguments pour contester l'identité de nature de l'ADH et du principe antidiurétique : presque tous s'appuient en fait sur l'incertitude

d'un excès d'hormone posthypophysaire au cours des chrrhoses.

Remarquons d'abord que le principe antidiurétique a été retrouvé dans des états pathologiques des plus divers :

néphrites chroniques avec oedèmes (Robinson et Fan)
 toxémie gravidique (Ham et Landis)
 hyperfolliculinie (Gilbert Dreyfus)
 oedèmes cardiaques (Dochios et Dreyfus)
 maladie de Cushing et insuffisance surrénale

Il est difficile d'admettre pour tous ces cas la notion d'un défaut de destruction de l'ADH par le foie, puisque les syndromes envisagés ne supposent pas tous un fonctionnement hépatique perturbé. En dehors des cas où un déficit en corticostéroïdes accentue le trouble du métabolisme hydrique, et entraîne un pouvoir antidiurétique plus grand (Caunt et ses Coll.) en dehors des cas où un déplacement de l'eau vers le compartiment tissulaire amène une hypertonicité plasmatique et osmotique, l'origine d'une élévation anormale du pouvoir antidiurétique doit être recherchée aussi dans une hypersecrétion endocrinienne éventuelle. Or, au cours des affections hépatiques, une action antidiurétique qu'on a pu qualifier hormonale (Cachera), appartenant au foie, a été découverte. Nous en discuterons plus loin.

Considérer l'insuffisance d'inactivation hépatique comme l'unique raison du taux exagéré d'ADH est peut être trop restrictif. Certes l'action inactivante du foie sur l'hormone antidiurétique posthypophysaire est amplement démontrée expérimentalement : (21)

in vitro, l'incubation d'hormone antidiurétique avec différents extraits d'organes a montré que le tissu hépatique possède le pouvoir d'inactiver cette hormone, précédant en cela le rein, le muscle strié, le sang (Heller et Urban-(1935)) La perfusion du foie de cobaye isolé avec un extrait posthypophysaire fait perdre à ce dernier une partie considérable de son pouvoir antidiurétique (Sati Nser et Perihan Tuzonkam).

in vivo la récupération dans les urines de l'hormone injectée à l'animal n'est pas totale, une partie de celle-ci ayant été détruite par l'organisme de l'animal en expérience.

L'hormone injectée dans la circulation générale exerce un effet antidiurétique plus fort que lorsqu'on l'injecte dans la circulation portale. L'hépatectomie partielle élève le pouvoir antidiurétique de l'ADH (Gilbert Dreyfus, Skilller, LAPIDUS) (3).

La réalisation expérimentale de lésions hépatiques par le phosphore (Adlesberg et Fox) ou par des régimes riches en graisses et pauvres en protides (Leslie et Ralli) aboutissant à la stéatose hépatique, donne comme résultat une élimination urinaire décalée par rapport aux témoins.

Birnie a cherché à préciser dans quelles conditions est produite la destruction de l'ADH dans le foie. Après Heller et Urban il a vérifié que celle-ci se produit encore en présence de tissu hépatique broyé ; l'intégrité des cellules parenchymateuses n'est donc pas nécessaire. Le système inactivateur semble avoir les propriétés d'un système enzymatique : il est thermolabile, manifeste une activité optima entre 6,2 et 7,5

de pH, au voisinage de 37° de température. Son activité est supprimée en présence de sulfate d'ammonium à demi-saturation, de sulfate de cuivre ou de sulfate de zinc. La spécificité de ce système n'est pas connue. Il est possible que ce système soit lié à une peptidase.

O_utre le principe antidiurétique, les principes presseur et natriurétique des extraits posthypophysaires sont détruits par le tissu hépatique. L'existence de ce système dans le foie humain a été démontrée : des extraits de foie humain, préparés à partir d'échantillons prélevés au cours d'interventions chirurgicales, détruisent les principes antidiurétique, presseur et natriurétique de la posthypophyse. Enfin, Birnie a constaté que la capacité d'inactivation des extraits de foie vis à vis de l'ADH diminue quand l'animal sur lequel sont prélevés les échantillons servant à la préparation des extraits, a subi une surrénalectomie quelques jours avant d'être sacrifié.

Cette constatation expérimentale appuie d'autres faits d'observation :

- une activité antidiurétique plus grande a été vue chez des animaux surrénalectomisés (Gaunt 1951) (22)
- le pouvoir antidiurétique élevé des urines des patients en état d'insuffisance surrénale (Gilbert-Dreyfus) (3) . Mais en clinique, des discordances ont été signalées : des auteurs étudiant l'effet antidiurétique de l'ADH sur des sujets sains et sur des cirrhotiques n'ont pas noté de différence sensible. Ils mettent en doute un défaut d'inactivation hépatique de l'ADH, au cours des cirrhoses : White, Rubin et Leiter,

(I95I-I953) injectent une même dose d'extrait antidiurétique posthypophysaire (0.57 milliunité par kg de poids) à des sujets cirrhotiques et à des sujets normaux (4 malades dont 3 avec ascite, et 7 témoins). Le degré d'inhibition de la diurèse a été le même chez les cirrhotiques (52%) et chez les témoins (56 %) et la durée de l'action antidiurétique a été voisine (68 minutes chez les malades, 63 chez les sujets sains).

L'excrétion urinaire du sodium et du potassium ne comportait pas de différences entre les deux groupes. Mais fait intéressant, l'injection d'ADH amène chez les cirrhotiques une baisse importante de la natrémie (23). On peut rapprocher de ces observations cliniques les constatations expérimentales de Miller et Townsend (I954) ces auteurs ont étudié l'inactivation de la pitressine par des extraits de foie humain préparés à partir d'échantillons prélevés sur des sujets indemnes de lésions hépatiques et sur des sujets atteints de cirrhose. Dans 8 cas de cirrhose sur 9 étudiés, le pouvoir d'inactivation du foie reste égal à celui des extraits de foie sain (24).

S'il fallait renoncer à l'hypothèse d'un défaut d'inactivation de l'ADH pour expliquer chez les cirrhotiques un taux excessif de principe antidiurétique, quelles éventualités pourrait-on considérer ?

Une activité sécrétoire accrue de la neuro-hypophyse ?

En apparence, cette possibilité se concilie assez mal avec d'autres faits, si les lois de la Physiologie restent valables au cours des cirrhoses : l'hypotonie plasmatique et l'augmentation du volume circulant alors constatés, entraînent normalement une inhibition de la sécrétion posthypophysaire. Dès lors

l'hypersecrétion de l'ADH si elle existe ne peut dépendre que d'une cause pathologique.

La sécrétion par le foie lésé d'une substance antidiurétique
Le problème s'était déjà posé à la suite des découvertes d'un principe antidiurétique dans le foie (Molitor et Pick, Wipple, Henri Roger) (10).

H. Roger soulevait l'hypothèse que les produits d'autolyse des cellules hépatiques pouvaient jouer un rôle dans l'oligurie des maladies du foie, des cirrhoses en particulier(6)
Hypersecrétion neurohypophysaire ? Elaboration d'un principe antidiurétique par le foie cirrhotique ? Ces deux questions doivent être prises en considération après les travaux de Shorr, de Mazur et de Baez qui de plus établissent peut être une relation entre les deux phénomènes.

Le point de départ de ces travaux réside dans la découverte au cours du choc expérimental d'un principe vaso dilatateur et hyperhémiant à l'action duquel Chambers et Zweifach attribuent la phase de décompensation irréversible du choc traumatique ou hémorragique. Or ce facteur, également doué de propriété antidiurétique est trouvé en abondance dans les états cirrhotiques.

Shorr rapporte l'existence à l'état physiologique d'un équilibre entre deux facteurs vasomoteurs (hépatorenal factors). Le vasodepressor material (V.D.M.) d'origine hépatique et le vaso excitor material(V.E.M.) d'origine rénale. On doit à Zweifach et Chambers la méthode qui permet de distinguer ces deux principes, en reconnaissant leur action diamétralement opposée

sur les vaisseaux capillaires mésentriques du rat : le mésentère extériorisé est examiné au microscope binoculaire ; on injecte à l'animal un échantillon de sérum prélevé sur un malade : les vaisseaux capillaires subissent l'action du facteur vasodépresseur, et il y a vasodilatation, hyperhémie et perte de la sensibilité à l'adrénaline. Au contraire l'action prédominante du facteur vasopresseur entraîne une vaso constriction. Grâce à ce test, Slorr et ses collaborateurs ont trouvé une forte activité du V.D.M. dans l'hypertension artérielle essentielle, et du V.O.M. dans la cirrhose du foie, la néphrose, l'insuffisance cardiaque. (25)

Prélevé chez un sujet en état de choc, durant la phase compensée où la tension artérielle se maintient encore à des chiffres assez élevés, le sérum sanguin déclenche un effet vasopresseur (V.P.M.). Lors de la phase irréversible du choc, quand la tension artérielle s'effondre et les transfusions sanguines perdent leur efficacité, le sérum a une action vaso dépressive (V.D.M.).

Le tissu hépatique, le tissu splénique, les muscles squelettiques, forment le V.D.M. : ce fait a été vérifié in vitro et c'est en état d'anaérobiose que ces tissus produisent le V.D.M. Seul le foie a la propriété d'inactiver le V.D.M., en aérobiose ; propriété qu'il perd sous l'effet d'un régime carencé en protides. Les mêmes conditions, vérifiées in vitro - président à la formation du V.P.M., par le rein. Mais la production du V.D.M. dépend aussi des glandes surrénales car après surrénalectomie, la formation du V.P.M. devient impossible. Ce tableau résume les conditions de production des facteurs hépatorénaux. (25).

Activité biologique des facteurs hépatorénaux

<u>iose</u>	:	VDM	VDM	(le rein inactive le VEM) le foie inactive le VDM
	:			
<u>biose</u>	:	VDM	VDM	(le rein produit le VEM) le foie (la rate, muscles) pro- (duisent le VDM
	:			
<u>rence</u>	:	VDM	VDM	) le rein ne produit pas de VEM
<u>ttéique</u>	:			(le foie perd sa propriété d'inac-) tiver le VDM
	:			
<u>fisance</u>	:	VDM	VDM	(le rein ne produit pas de VEM. Il
<u>nale</u>	:			) y a déséquilibre dans l'activité
	:			(des facteurs où le VDM vient à
	:			) <u>prédominer.</u>
st intéres-	:			mais on ignore l'incidence de
de confron-	:			l'insuffisance surrénale sur la pro-
it avec les	:			duction du VDM
s données	:			
imentales et	:			
ques (voir	:			
6-27	:			

Normalement l'équilibre des facteurs hépatorénaux est tel que leurs actions opposées s'annulent, et l'utilisation d'un sérum antiVDM ou antiVEM permet de démasquer la présence du facteur dont l'effet est contraire. Shorr, Zweifach et Furchgott ont obtenu le VDM en faisant macérer des coupes de foie dans une solution saline isotonique, à froid, exactement comme l'avait fait Henri Roger quand il découvrit un principe antidiurétique hépatique. Shorr et Mazur ont identifié le VDM avec une substance que Laufborger avait isolée de la rate et du foie de cheval, substance protéique dont la haute teneur en fer lui a valu le nom de ferritine caractérisée en outre par sa cristallisation par le sulfato de cadmium(26).

Les propriétés chimiques de cette substance ont été bien étudiées par Granick, par Mazur, Litt et Shorr. (27) La ferritine est un composé formé d'une substance protéique, l'apoferritine et d'hydroxyde de fer.

Les caractéristiques constantes de l'apoferritine aux différentes méthodes d'étude ont permis de la définir et de l'analyser. C'est un polypeptide complexe de poids moléculaire égal à 465000, formé des acides aminés suivants :

acide glutamique	17.2 %
acide aspartique	6.8 "
lysine	7.8 "
arginine	9.1 "
histidine	4.8 "
cystine	1.7 "
methionine	1.9 "
tyrosine	5 "
phénylalanine	6.1 "
leucine	19.1 "
isoleucine	1.4 "
glycine	3.4 "
valine	4.3 "
alanine	1.9 "
threonine	4.3 "
proline	1.5 "
tryptophane	1.2 "

(Le V.M. serait aussi une protéine globulaire, mais sa composition n'est pas encore connue).

Baez Mazur et Shorr ont montré que le VDM possède une action antidiurétique très importante. Préparée à partir de foie humain, ou de tissu hépatique, de boeuf ou de cheval, la ferritine administrée en perfusion à des chiens amène un effet antidiurétique considérable. Ces auteurs précisent que la propriété antidiurétique n'est pas liée à la présence de fer dans la ferritine. C'est l'apoferritine qui est le support des actions antidiurétiques et vaso dépressive. De plus, ces activités biologiques dépendent de la présence dans la molécule d'apoferritine de groupements SH. L'oxydation de ces groupements en disulfure amène la disparition des propriétés antidiurétique et vaso dépressive. La réduction à l'état sulphydryl les fait réapparaître. (25) (28).

Inactivation de la ferritine par certains oxydants :

activités biologiques : antidiurétique et vaso-dépressive

Ferritine	+	
Ferritine + o-iodosobenzoate	-	
Ferritine + O ₂ + Cu ++	-	
Ferritine + Iodacetamide	-	
Ferritine + p. chloromercuribenzoate	-	(25)

Par contre, un excès de cystéine réactive la ferritine.

Au cours des cirrhoses du foie, Shorr, Baez et Zweifach ont trouvé une augmentation très importante de VDM sanguin. Toute une série de constatations expérimentales les ont conduits à cette découverte.

Ils ont observé que des rats rendus cirrhotiques par un régime carencé en protides, étaient plus sensibles au choc. Le

foie de ces animaux contenait une grande quantité de VDM, et avait perdu la faculté in vitro d'inactiver le VDM.(29)

Leslie et Ralli ont vu que des rats soumis à un régime cirrhogène présentaient de l'oligurie, avec présence de substance antidiurétique dans les urines. Shorr, Daez et Zweifach ont montré que le taux du VDM sanguin était accru chez des cirrhotiques avec ascite et oligurie(II cas). Dans deux cas de cirrhose sans oligurie le VDM sanguin n'existait qu'à l'état de traces. Dans tous les cas, l'activité du VDM n'apparaissait pas après utilisation de sérum anti VDM, et le déséquilibre VDM-VDM

	Sujet normal	Cirrhotique
activité du VDM dans le sang	Nulle	+
formation de VDM par le foie en aérobiose	0	±
on anaérobiose	+	+
Inactivation du VDM par le foie en aérobiose	+	0
Formation du VDM par les reins en anaérobiose	+	0 ou ±

accentuerait les troubles causés par le VDM. La carence en protides, peut être aussi des troubles surrénaux, entraîneraient la diminution du VDM, qu'un apport en méthionine et acides aminés corrigerait. Le VDM produisant une vasodilatation, une hyperhémie, un élargissement du lit vasculaire, peut être jouerait-il un rôle dans la pathogénie des hémorragies au cours des cirrhoses ?

Le VDM favorise le passage de l'eau à travers les capillaires et se révèle un facteur important dans la formation des oedèmes. Shorr et Coll. montrent que le VDM diffuse dans le liquide d'oedème et dans l'ascite. Mazur retrouve le VDM dans les urines des sujets normaux, et il évalue son taux d'élimination par 24 heures aux alentours de 10 -15 microgrammes. Et Mazur rend le VDM responsable du pouvoir antidiurétique mis en évidence dans les urines par Ralli et ses coll. (31)

Par ailleurs, Bacz, Mazur, et Shorr ont montré que sur des chiens privés du lobe postérieur de l'hypophyse, l'apoferritine n'a plus d'effet antidiurétique. Ils pensent que l'antidiurèse obtenue avec l'apoferritine sur le chien hydraté est due à une stimulation directe de la neurohypophyse (32). Récemment Mazur et Abraham confirment cette opinion (32). Après section de la tige pituitaire du chien, l'apoferritine n'exerce plus d'action antidiurétique.

L'injection intracarotidienne de 30 microgrammes de ferritine suffit à provoquer une importante antidiurèse tandis qu'il faut 150 à 200 microgrammes en injection dans la veine fémorale pour obtenir un effet équivalent. Ainsi pour tous ces auteurs, l'apoferritine déversée dans le sang en quantité excessive par le foie malade, et capable de stimuler la sécrétion posthypophysaire serait un facteur primordial de la rétention aqueuse des cirrhoses.

Par intermédiaire de l'ADH, donc par accroissement de la réabsorption tubulaire de l'eau, l'apoferritine rendrait compte de l'oligurie. A elle seul, elle déterminerait en partie la formation des oedèmes, les troubles de la perméabilité capillaire, peut être le syndrome hémorragique des cirrhoses. La preuve d'une hypersecrétion neurochypophysaire au cours des cirrhoses est-elle donnée ?

Nous devons rapporter d'autres constatations favorables à cette thèse : Cavallero et Zanchi, 1951 ont évalué par la méthode de Burn l'activité antidiurétique d'extraits de lobe postérieur d'hypophyse humains, prélevés 10 à 25 h. après la mort ; le pouvoir antidiurétique des cirrhotiques, des cardiaques, des addisoniens était beaucoup plus élevé que celui des sujets décédés d'affections ne troublant pas le métabolisme de l'eau.

Rapprochons la publication de Coronini sur l'état hypopathologique de la posthypophyse dans ceux cas de cirrhose de Laennec. Il y a une intense sécrétion neurale, objectivée par la méthode de Gomori avec coloration à l'hématoxyline-ploxine. Cette sécrétion suit les fibres du tractus supra-opticohypophysaire, elle serait assimilable à la formation de l'ADH.

(Notons que Leveque Théodore et Sharrer ont confirmé la théorie de la neurosecretion hypophysaire(33)).

Pourtant des objections persistent sur l'identité de la substance de Ralli et de l'hormone antidiurétique : on a fait remarquer que l'ADH possède une action chlorurétique ce

qui va à l'encontre de la rétention importante du chlorure de sodium constatée dans la cirrhose. De fait Ralli et ses coll. ont constaté que la substance antidiurétique présente dans les concentrats d'urine n'avait pas de pouvoir chlorurétique - ce qui le sépare encore de l'ADH. Mais Ham et Landis (1942) ont montré que les activités chlorurétiques et antidiurétique des préparations de posthypophyse sont indépendantes. Miss Ralli ajoutant de la Pitressine à des urines de sujets sains et soumettant ce mélange à la préparation utilisée pour les urines des cirrhotiques, a constaté que le pouvoir chlorurétique avait disparu, alors que le pouvoir antidiurétique persistait. Groolman et Woods (1949) montrent que les extraits posthypophysaires soumis à l'oxydation, perdent leur pouvoir chlorurétique et gardent leur action antidiurétique. La substance de Ralli aurait-elle ainsi " perdu " son activité chlorurétique.

Quant au problème posé par l'effet natrurique de l'ADH si contraire aux caractéristiques de fonctionnement rénal au cours des cirrhoses, il faudrait pour le bien situer, considérer aussi les interactions hormonales. Rappelons qu'un accroissement de l'aldostérone dont l'action sur la rétention sodée est intense, a été récemment découvert dans les cirrhoses hépatiques. Il existe ainsi au cours de cette affection une inflation hormonale de cause pathologique dont les effets particuliers peuvent être inassimilables aux faits physiologiques (Cachera) (6). Peut-être les actions de l'aldostérone et de l'ADH, différentes mais de même sens sur le métabolisme de l'eau et de sens inverse sur le métabolisme du sodium entraînent la rétention à la fois de l'eau et du sel, mais font apparaître une dissociation possible entre les troubles de ces deux métabolismes.

Par ailleurs, une donnée expérimentale sépare encore la substance de Ralli de l'ADH : Marc, Meluillo, Chambers n'ont pu mettre en évidence l'action du principe antidiurétique du concentrat urinaire sur des chiens en état de diabète insipide.

Enfin, il n'est pas démontré que le concentrat n'agisse pas sur la filtration glomérulaire (question soulevée par Ralli et Coll.) Or une telle action sortirait des propriétés de l'ADH.

Mais toutes ces questions concernent uniquement la similitude d'action de l'hormone antidiurétique posthypophysaire et du concentrat urinaire ou ascitique des cirrheses.

Certes la place déterminante que tiendrait l'hormone antidiurétique dans la pathogénie de l'ascite et des oedèmes reste à préciser et à évaluer. L'importance néanmoins, qu'elle peut jouer dans les troubles de la diurèse paraît logique à admettre. Or certains traitements de la cirrhose alcoolique qui augmentent la diurèse, modifieraient peut être le taux d'hormone antidiurétique. Si le foie inactive l'ADH, si les extraits de foie in vitro détruisent l'hormone antidiurétique, et ceci est démontré (Birnie et Coll.) les extraits de foie utilisés en thérapeutique peuvent-ils supprimer l'excès de principe antidiurétique ? Ont-ils une action sur la diurèse des cirrhotiques ?

- III -

Le traitement des cirrhoses ascitiques par des extraits de foie et l'action diurétique de ces extraits. Cette action serait-elle due en partie à la destruction de l'hormone anti-diurétique ? L'expérimentation avec le matériel clinique montre une baisse du pouvoir antidiurétique de l'ascite chez des malades traités (observations). Les extraits de foie supprimeraient-ils les effets de la substance de Ralli (expérimentation pharmacologique) ?

La diminution du taux d'ADH tient sans doute à une amélioration des fonctions hépatiques (Discussion).

L'opothérapie hépatique dans les maladies du foie est une pratique empirique fort ancienne. Déjà prescrite au temps de la Rome antique, on l'applique durant tout le Moyen Age. Et l'emploi du foie d'animaux était universellement recommandé par les médecins pour " les fluxions hépatiques et hydropisies ". Mais il faut attendre la fin du XIX^e siècle, avec la découverte des glandes à sécrétion interne et le traitement du myxoedème en particulier par des extraits de corps thyroïde, pour trouver les premières publications scientifiques. Vidal en 1896, Gilbert et Carnot en 1898 au Congrès de Bordeaux, Spillmann et Demango en 1899 au Congrès de Lille rapportent les premiers cas d'amé-

lioration produits par des extraits de foie chez des malades atteints de cirrhoses ou d'affections hépatiques chroniques. Les préparations étaient alors sous forme de poudre, à prendre par voie orale. Mais l'efficacité de cette opothérapie se révélant dans l'ensemble médiocre, on chercha à faire des extraits injectables. Néanmoins aussi peu constante qu'elle fut, l'action diurétique des extraits de foie était déjà signalée, et Perrin de Nancy, préconisait l'usage de l'opothérapie hépatique comme médication diurétique générale . (34).

L'administration par voie parentérale de produits thérapeutiques nécessite en plus de leur stérilisation, l'élimination de substances pyrétogènes, allergisantes ou génératrices de chocs, et pourtant il faut conserver les principes actifs. La nature de ceux-ci restant inconnue, les premières préparations utilisées se montrèrent sans grande efficacité (Villarot, Meersmann, Lemaire et Looper).

En 1925 Whipple découvre le pouvoir de régénération sanguine du foie frais chez des chiens anémiés, et les patientes recherches qui s'ensuivirent, menées par Cohn et Minot en Amérique, aboutirent à la mise au point de préparations injectables, très actives, mais d'effet partiel les extraits antianémiques qui, outre les facteurs antipernicieux et antianémiques, contiennent la plupart des vitamines du groupe B.

A l'Université impériale de Tokio, Sato et ses collaborateurs ont isolé à partir d'extraits aqueux de foie, une substance qu'ils considèrent comme une hormone : le Yakrifon. Ce produit, étudié en France par Lemaire, agit particulièrement bien dans les auto et hétéro-intoxications. Cet extrait antitoxique est sans action sur les insuffisances fonctionnelles grave du foie et sur les cirrhoses.

Mais récemment on a cherché à conserver le plus possible des principes actifs du foie, tout en les préparant de façon telle qu'on puisse les injecter même par voie intraveineuse. Ces extraits totaux ont été étudiés de 1941 à 1947 par Labby, Schank, Kunkel et Hoagland(I). Plus de huit mille injections intraveineuses furent pratiquées : chez deux malades seulement le traitement fut mal toléré. Les auteurs rapportent une amélioration très nette de leurs cirrhoses, avec dans nombre de cas une disparition de l'ascite, et dans la règle une augmentation de la diurèse.

C'est un extrait total préparé dans les mêmes conditions qu'utilisèrent en 1945 Ralli, Robson, Clark et Hoagland. Nous avons commenté plus haut les résultats de leur étude qui devaient les amener à la découverte d'une substance antidiurétique présente dans les urines. Ces auteurs purent constater " chez trois malades améliorés, au point que l'ascite et les oedèmes avaient disparu au moment du test, le faible pouvoir antidiurétique des urines ".

Récemment notre maître Marcel ZARA a rapporté les observations de cirrhotiques très améliorés par l'emploi thérapeutique d'un extrait hépatique : EXTRAIT ABBOTT (injectable uniquement par voie intra-musculaire) : l'extrait a été utilisé dans des formes graves de cirrhoses atrophiques ou hypertrophiques, avec altération sévère de l'état général, avec fièvre dans plusieurs cas : après un traitement de 15 à 20 j. (ZARA insiste sur la durée de ce délai) à raison d'un ou deux cm³ par jour, par voie intramusculaire, à l'exclusion soulignons le de toute autre thérapeutique la diurèse se déclenche et passe alors de 300-400 cm³ à 1 litre 1,5 et même 2 litres et 2 l.5 par 24 heures.

Mais dès le début de la seconde semaine l'amélioration de l'état général, commençait à se faire sentir : mieux être général et surtout reprise de l'appétit qui permettait la mise en oeuvre du régime carné.

La diurèse une fois déclenchée s'est poursuivie jusqu'à l'assèchement de l'ascite, comme dans ces deux premières observations

Observation 1 : Mme F.....55 ans cirrhose alcoolique du foie, avec ascite énorme, tests d'insuffisance hépatique importants avec hypoprotidémie et inversion du rapport sérine/globuline. Traitement par le seul extrait de foie 2 cms quotidiens pendant 6 semaines. Augmentation de la diurèse, assèchement de l'ascite. Cette malade grabataire est sortie cliniquement guérie, alors que les tests biologiques restaient peu modifiés.

Observation 2 : Malade de 55 ans, cirrhose atrophique avec ascite, durant 12 jours, le traitement est appliqué avec 2 cm³ d'extrait par jour, puis interrompu faute de produits. Des ponctions répétées de 300 à 500 cm³ sont alors pratiquées. La diurèse se déclenche, et le malade sort au bout de trois mois, cliniquement guéri. Quelques temps plus tard, ce malade put faire les frais d'un ictère viral sans poussée ascitique nouvelle, et guérit dans les délais habituels.

Dans un autre cas, nous eûmes la preuve directe de l'assèchement de l'ascite après cinq semaines de traitement par l'extrait hépatique, un malade dut être opéré pour une hernie ombilicale étranglée ; l'épanchement péritonéal avait entièrement disparu, et le patient supporta parfaitement l'intervention.

Et M.Zara insiste sur la persistance de la perturbation des tests d'insuffisance hépatique, contrastant avec l'amélioration clinique spectaculaire. En particulier la protidémie reste basse, et le rapport S/G inversé. Par exemple, dans le cas d'un malade très amélioré au point de vue clinique, c'est la globuline qui a augmenté, alors que la sérine reste peu élevée :

	<u>le 2 janvier</u>	<u>le 20 février</u>	<u>8 avril</u>
protides totaux	70 g	81 g	87 g
sérine	30 g	33 g	35 g
globuline	40 g	47 g	52 g
sérine/globuline	0,75	0.70	0.67
cholestérol total	1,33	1.40	1.09
" estérifié	0.89	0.90	0.83
rapport estérifié/total	0.66	0.64	0.75

Et M.Zara pose alors cette question : si l'action des extraits de foie sur la diurèse ne peut précisément pas s'expliquer par des facteurs circulatoires, par une amélioration de l'albumine, peut-être est-elle liée à une neutralisation de l'hormone antidiurétique en excès dans l'organisme des cirrhotiques ?

Tel sera l'objet de notre recherche expérimentale. Auparavant nous rapportons quelques observations cliniques tendant à démontrer l'action diurétique de l'extrait hépatique et appuyant l'hypothèse d'une neutralisation de la substance antidiurétique de Ralli. La première concerne une malade atteinte de cirrhose alcoolique hypertrophique chez qui nous n'avons pu doser le pouvoir antidiurétique de l'ascite en raison des difficultés matérielles. Cette observation n'a qu'un intérêt : elle montre la disparition des oedèmes et de l'ascite après 40 jours de traitement :

Observation 1 : Mme P... âgée de 44 ans, sans profession est admise le 22.10.55 pour cirrhose éthylique. La patiente avoue ses habitudes intempérantes et les signes d'intoxication alcoolique sont manifestes : amaigrissement, asthénie, pâleur, subictère, varicosités des pommets, trémulence des lèvres et des mains. Récemment l'abdomen a augmenté de volume et une ascite libre de moyenne abondance s'est constituée, l'épanchement péritonéal et le météorisme abdominal gênent l'appréciation du volume et de la consistance du foie et la recherche de la rate. Il existe une circulation collatérale sus-ombilicale. La malade a présenté un melena peu abondant de sang rouge. Le toucher rectal est négatif, il n'y a pas d'hémorroïdes. Des œdèmes importants, blancs, mous prenant le godet prédominant aux membres inférieurs. L'examen général ne montre par ailleurs rien de particulier.

Dans les urines, présence de sels et de pigments biliaires - ni sucre, ni albumine, ni cylindres, bilirubinémie : 2 unités Van den Bergh
prothrombine à 41 %
temps de saignement 3' temps de coagulation 11'
signe du lacet +

cholestérol total: 1,10 g.
" estérifié 0,80 g.
rapport E/T = 0,72
thymol : 14 unités
céphaline: 0
globules rouges : 3.720.000
" blancs : 6.000
polynutrophyles : 74 %
éosinophyles : 2 %
lymphocytes : 14 %
monocytes : 10 %

liquide d'ascite : quelques cellules endothéliales
ni germes, ni polynucléaires.

Il s'agit donc d'une cirrhose éthylique, hypertrophique, qui se manifeste pour la première fois chez une malade sans antécédents particuliers, par un syndrome de rétention aqueuse prononcé, des signes de rétention biliaire, des signes hémorragiques (mélène, épistaxis et gingivorragies - signe du lacet positif). Mais les tests biologiques de Hanger et de Mac Lagan sont peu perturbés,

Le traitement était commencé avant l'admission de la malade dans le service et comportait uniquement de l'extrait de foie ABBOTT en injection intramusculaire, dont une quantité appréciable (40 cm³ en 10 jours) avait déjà été administrée. La diurèse se situe au début du séjour à l'hôpital aux environs de 1 litre 500 par 24 heures. Puis elle atteint des chiffres élevés, dépasse deux litres et se stabilise ensuite autour de 1 litre, au bout de 3 semaines. Alors les oedèmes et l'ascite ont pratiquement disparu. Autres témoins de l'amélioration, l'appétit est revenu, la malade a repris des forces. Après un séjour de un mois, son état général est suffisamment bon pour autoriser la sortie.

Voici l'observation d'une malade atteinte de cirrhose éthylique hypertrophique caractérisée surtout par un syndrome hydropigène. Nous avons été amené à examiner le pouvoir anti-diurétique du liquide d'ascite au douzième jour du traitement par l'extrait de foie, et nous l'avons trouvé très bas, alors que l'oligurie persistait et que l'état des oedèmes avait peu changé.

Observation n° 1 Mme P...

Extr. hépat. ~~Atoll~~

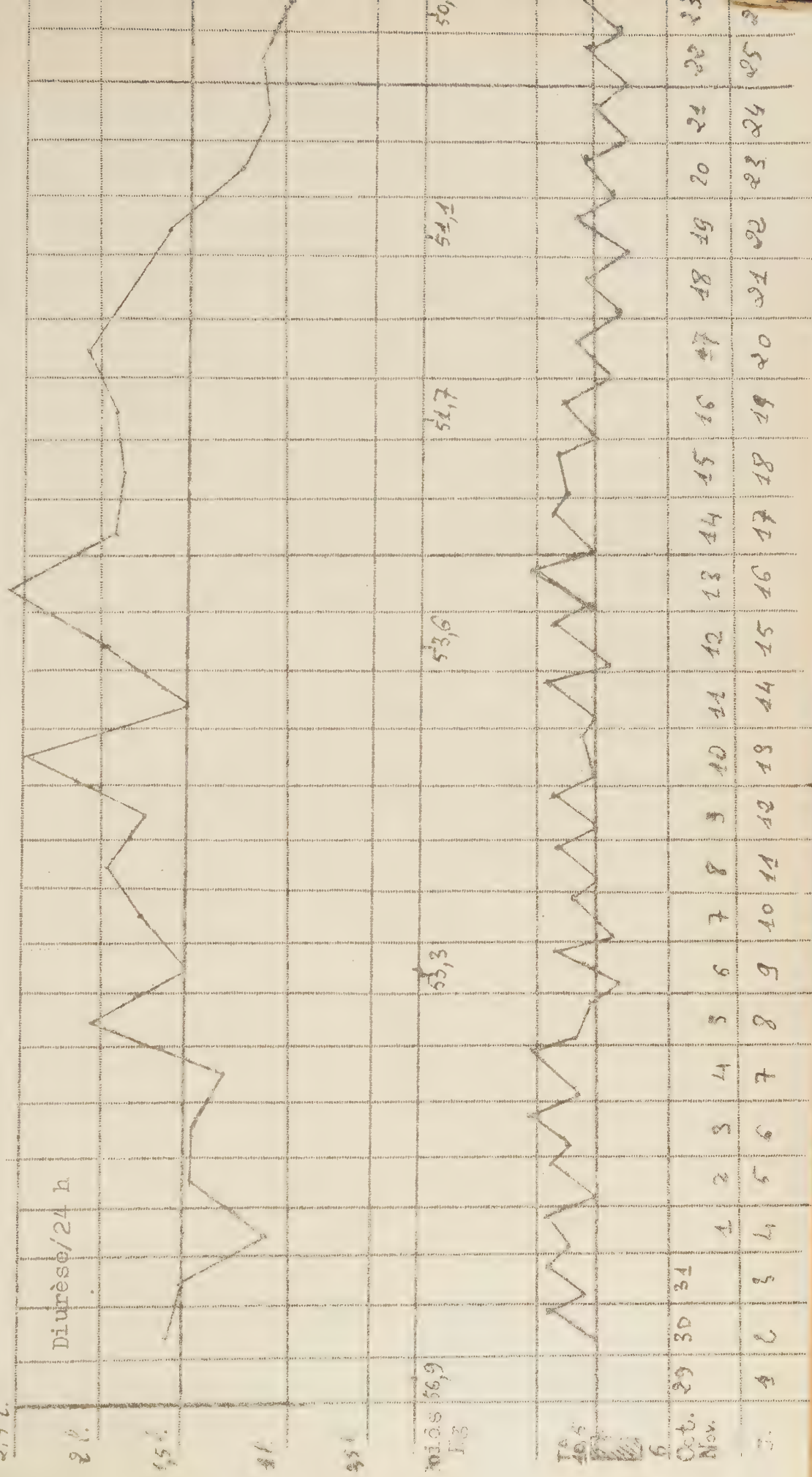
4 cm³ / jour

Comprimés polyvita-minés

4 / jour

2 inj. vit. K

2,5 l.



Le pouvoir antidiurétique du liquide d'ascite était de 20 minutes-retard - chiffre dans la zone normale, et celui des urines de 27 minutes -retard, à peine excessif (rap- pelons que le pouvoir antidiurétique est anormal au delà de 20 minutes-retard) :

Observation 2 :

Madame V.. âgée de 53 ans sans profession présente un amaigris- sement très important, de l'asthénie, une anorexie élective pour les viandes. Le début des troubles remonte à un an. L'éthylisme est avoué, et le tableau de cirrhose est typique : pâleur, subictère, épanchements considérables : ascite abon- dante déformant l'abdomen globuleux, sillonné par une circulation collatérale sus et sous ombilicale, oedèmes mous qui infiltrant les membres inférieurs, l'abdomen, les lombes. Le foie donne le signe du glaçon. La rate n'est pas perçue.

Le 24.II.55 les examens clinique montrent :

protides totaux	63 g
globulines	35 g
albumine	27 g

Rapport S/G = 0,77

urée 0,15

ni sucre, ni albumine, ni cylindre dans les urines la diurèse est très peu abondante : 0 litre 500 en moyenne par jour.

L'adjonction d'autres médicaments à l'extrait hépatique a ôté de l'intérêt à notre étude. (1) En dépit d'une amélioration clinique sans cesse croissante (comprenant la reprise de la diurèse, le retour de l'appétit, la fonte des oedèmes et la diminution de l'ascite), les examens de laboratoire montrent le

(1) Nous remarquons en effet que la diurèse s'élève le 15^e jour du traitement par l'extrait hépatique. C'est habituellement après un délai de 15 à 20 jours que chez les malades traités par l'extrait de foie, l'oligurie vient à céder. Deux jours plus tôt, nous constatons le faible pouvoir antidurétique, de l'as- cite et des urines. Mais la patiente a reçu à la même époque des résines d'échange ionique.

26.I2.55 :

protides 57 g	prothrombine 46 ‰
globulines 32.5	thymol 5
albumine 24.5	céphaline +
S/G 0.7	cholestérol I,38
	" estérifié 0.6I rapport E/T :
	0.44

Le 25.I.56, la malade reçoit toujours 4 cm³ d'extrait de foie, associés à des diurétiques mercuriels, et à des acides aminés per os. Les oedèmes ont disparu, le poids est tombé de 77.5 kilos à 71 kilos. La diurèse se maintient autour de 1 litre,5 par jour. L'état général est très amélioré.

Nous retenons de cette observation le faible pouvoir antidiurétique des humeurs, en opposition avec un syndrome de rétention aqueuse très prononcé.

Dans les deux observations qui vont suivre nous verrons chez des malades traités par l'extrait de foie, le pouvoir anti-diurétique de l'ascite s'effrondrer rapidement.

Ext. de *Ascoli*
foie 4 cc/24h
Terramycin
B1 200mg
B12 1000 gammas

résines 3 paquets par jour

PA minupes-
reterd

de Parvix

1,5 l. Diurèse

1 l.

0,5 l.

PA des
urines

Ponc-
tion
Ascoli
3 l.

T.A. 12,5
8

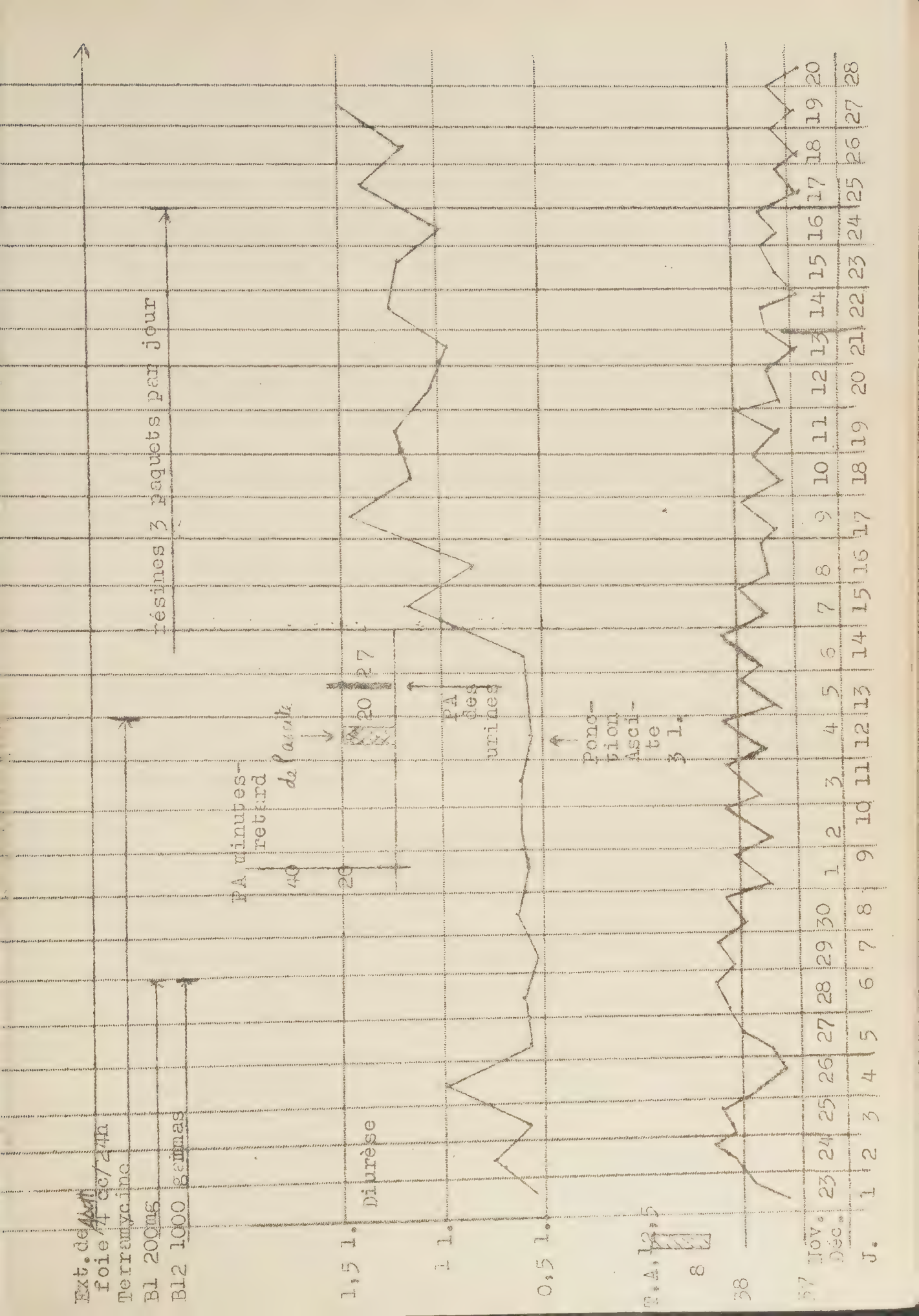
38

37

Nov.
Dec.

J.

23	24	25	26	27	28	29	30	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
----	----	----	----	----	----	----	----	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----



Observations où deux dosages consécutifs du P.A. de l'ascite montrent une baisse sensible de celui-ci :

Observation N°3 : Mr. R.G. âgé de 54 ans anciennement représentant en vins est hospitalisé à la Pitié une quatrième fois, pour une cirrhose éthylique.

La première fois en 1950 on diagnostique la cirrhose et déjà on constate une ascite. Notons que cette première poussée ascitique aurait cédé avec un traitement comportant le repos, le régime sans sel, riche en protides et glucides, des extraits de foie, la méthionine, des vitamines du groupe B et des diurétiques mercuriels.

Nouvelle hospitalisation en 1953, pour des oedèmes des membres inférieurs, rapportés à une décompensation hépatique, mais l'ascite n'est pas retrouvée.

La 3ème fois en juin 1954, un ictère est mis sur le compte d'une infection virale qui fut, semble-t-il, sans retentissement sur la cirrhose - ni oedème, ni ascite, pas de s.hémorragiques et qui guérit rapidement.

Le 28 Septembre 1955, le malade est hospitalisé à nouveau. Le tableau symptomatique de la cirrhose éthylique est évident. On retrouve la perte de l'appétit, l'asthénie, les troubles digestifs, la diarrhée, mais l'état général est encore bien conservé chez ce sujet d'aspect robuste, et l'amaigrissement ne paraît pas très important. Il n'y a pas de fièvre. Surtout il existe un ictère peu intense, mais généralisé, les urines peu abondantes (500 cm³ par 24 h. environ) sont riches en sels et pigments biliaires. L'abdomen est très augmenté de volume,

l'ombilic déplié, la paroi abdominale infiltrée par l'œdème. Néanmoins on peut palper un foie gros et ptosé, qui dépasse très largement les fausses côtes de 4 travers de doigt. Sa forme paraît régulière et sa consistance ferme. Il existe une circulation collatérale, sus-ombilicale, thoraco-abdominale. Il n'y a pas d'hémorroïdes, la rate n'est pas perceptible. L'ascite d'assez grande abondance est libre.

Les œdèmes intéressent les membres inférieurs, les organes génitaux, les lombes. Il n'y a pas de signes hémorragiques. On ne retrouve pas la fréquence habituelle des épistaxis et des gingivorragies. Le temps de coagulation est normal, de même que le temps de saignement. Le signe du lacet est négatif.

Il n'y a pas de troubles nerveux, pas de tremblement, pas de troubles psychiques, pas de cauchemars, et l'examen neurologique ne révèle rien d'anormal tant au point de vue motricité, sensibilité que réflexe.

Par ailleurs la T.A. est à 13/8 le pouls à 80, le cœur normal à l'auscultation.

L'appareil pleuro-pulmonaire est normal. Il n'y a pas d'épanchement pleural, on élimine la possibilité d'une tuberculose pulmonaire.

Les examens de laboratoire confirment la nature de l'hépatite. Une anémie très modérée :

G.R. 4.100.000

G.B. 6.000 (p.neutro 75 %
)éosino 2 %
 (lympho 14 %
)mono 9 %

la prothrombine à 36 %

La rétention biliaire nette et la bilirubinémie augmentée le cholestérol total à 0,97, estérifié à 0,45

Rapport E/T = 0,49.

les protides sanguins très bas : sérine 25

globuline 36.5 S/6 = 0,68

thymol : 103 céphaline ++

En définitive, il s'agit d'une cirrhose éthylique avec gros foie, d'installation déjà ancienne, caractérisée surtout par un syndrome hydropigène important, ascite, oedèmes, diurèse basse et un ictère chez un sujet dont l'état général est encore assez bien conservé.

On prescrit : extrait hépatique 2 cc par jour
vitamine B.12 1000 g par jour.

Dès le sixième jour du traitement la diurèse s'élève du taux moyen de 0,750 à 2 litres,5 par jour.

Rapidement le malade reprend des forces et retrouve un bon appétit lui permettant de suivre aisément le régime sans sel, riche en protides.

Après deux semaines de traitement, les oedèmes ont fondu et les membres inférieurs, les organes génitaux ont repris un aspect normal. Fait important, l'abdomen a beaucoup diminué de volume, et l'ascite a perdu de son importance.

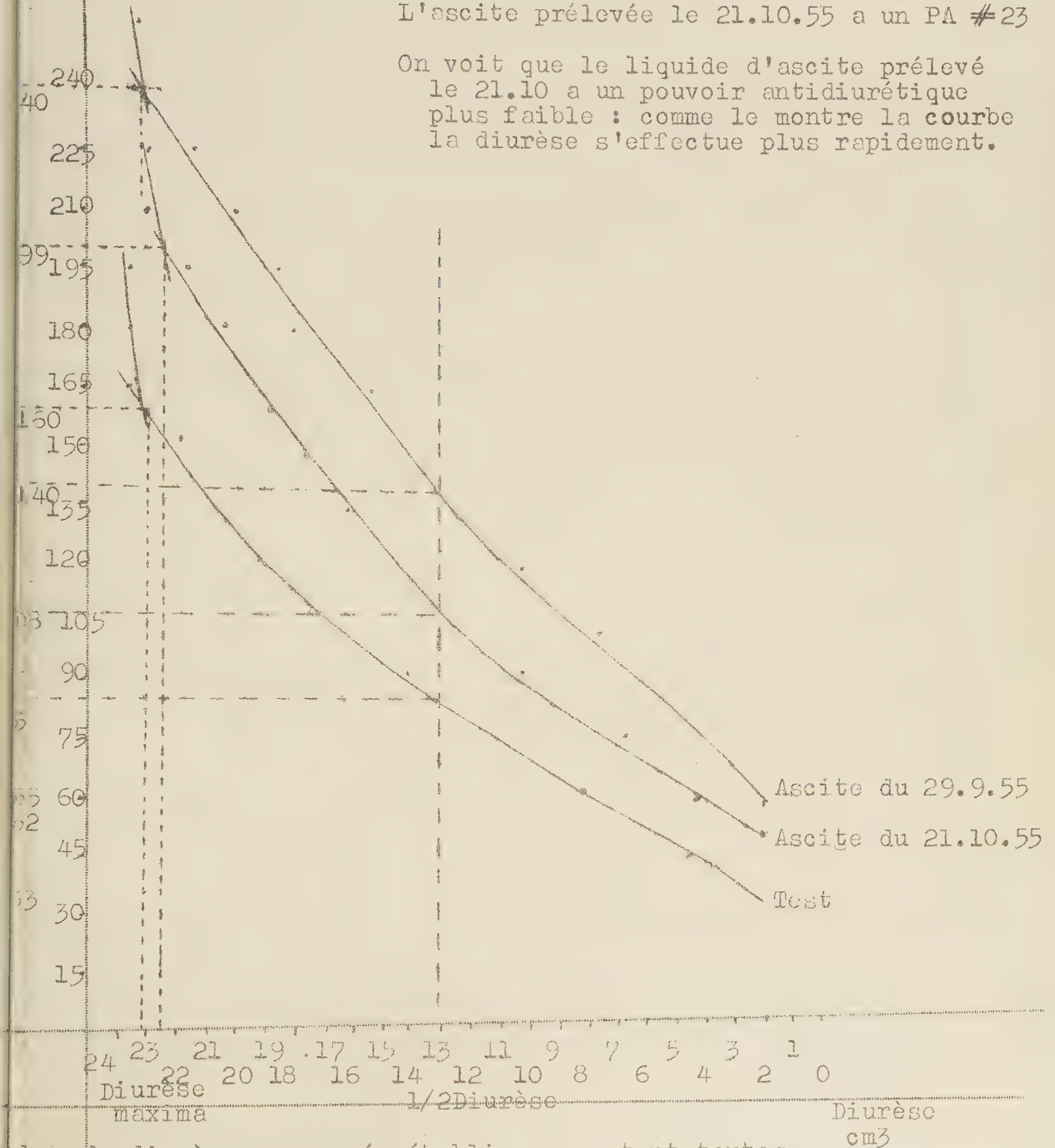
Soul l'ictère persiste, peu intense comme au début, jaune franc, mais à peine moins foncé. Les urines contiennent encore des sels et des pigments. Pourtant des examens de laboratoire pratiqués, le 21 Octobre, ne montrent pas une amélioration parallèle surtout en ce qui concerne les protides sanguins :

L'ascite prélevée le 29.9.55 PA # 46

$$\frac{(53 + 40)}{2}$$

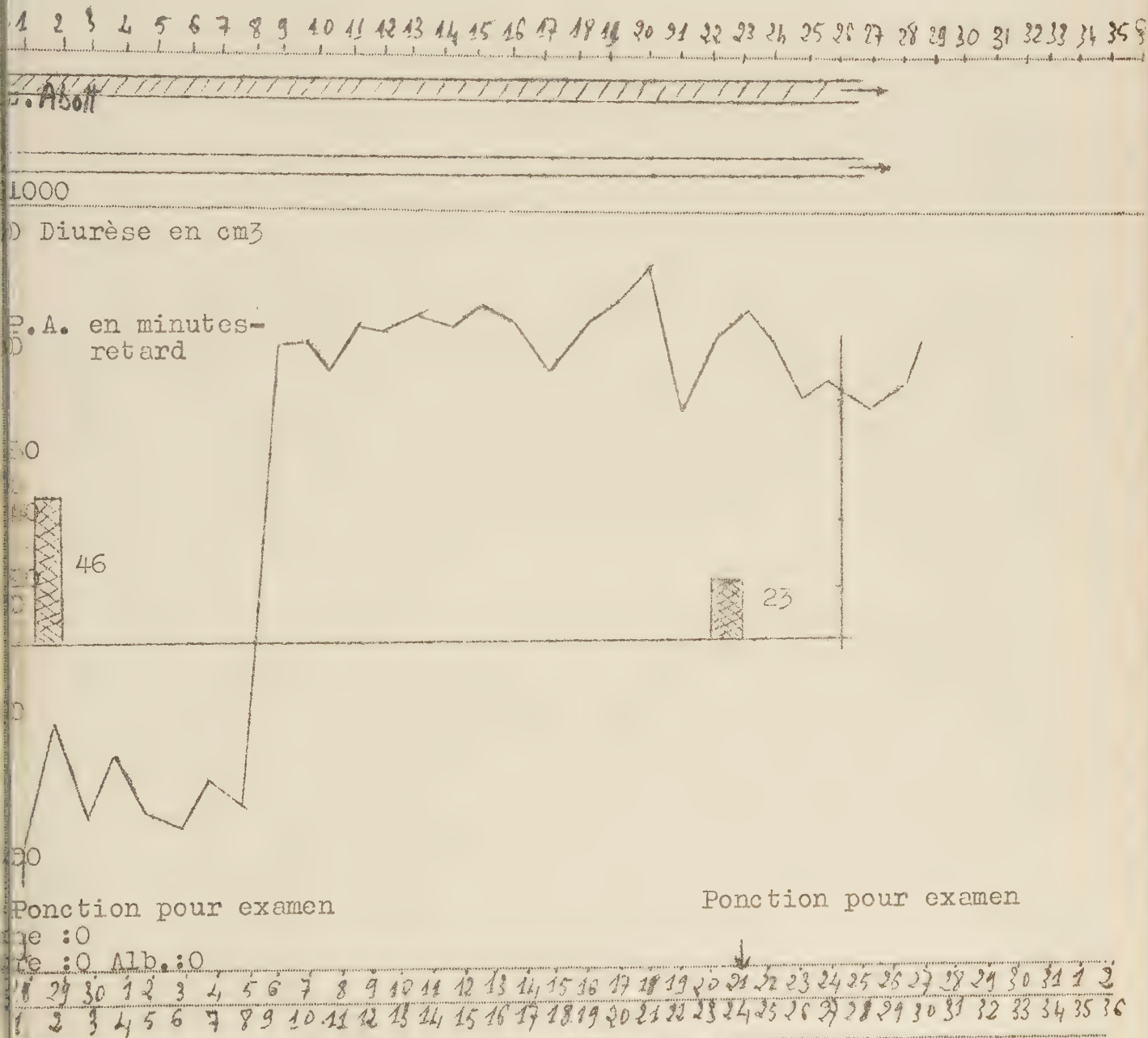
L'ascite prélevée le 21.10.55 a un PA # 23

On voit que le liquide d'ascite prélevé le 21.10 a un pouvoir antidiurétique plus faible : comme le montre la courbe la diurèse s'effectue plus rapidement.



Les courbes de diurèse provoquée établies en notant toutes quinze minutes l'excrétion urinaire des lots d'animaux qui ont reçu du liquide d'ascite en intrapéritonéal p.) - Ces 3 expériences ont porté sur le même lot d'animaux.

Après un traitement de 6 jours, la diurèse passe, en moyenne de 0,750 l. à 2,500 l. Deux examens du pouvoir antidiurétique de l'ascite, l'un avant et l'autre après la crise urinaire, montrent une diminution importante.



protides : sérine 22.5)
 globuline 42.5(
 S/G = 0.53)

cholestérol total 0,91 E/T = 0,62
 " estérifié 0,72

thymol 6 céphaline ++

C'est alors que nous examinons à nouveau le pouvoir antidiurétique de l'ascite : il est tombé à un chiffre normal et la diurèse reste élevée en plateau aux environs de 2 litres,5 par jour.

Observation N°4 :

Mr.B.C. âgé de 60 ans venu consulter pour des douleurs de l'hypochondre droit est hospitalisé dans le service le 17 octobre 1955 pour une cirrhose du foie. L'origine éthylique est probable. Toutefois la possibilité d'une néoplasie a été envisagée chez ce malade relativement âgé, de même que le rôle éventuel de la tuberculose chez cet ancien tuberculeux pulmonaire. Mais ces deux hypothèses ont été vite abandonnées. De l'étude des antécédents, il ne résulte rien de particulier.

Le début de la maladie marqué par l'inappétence l'asthénie et l'amaigrissement remonte à un an et progressivement les troubles sont accentués. Actuellement l'aspect est caractéristique le faciès variqueux, émacié et pâle ; l'amaigrissement net à la partie haute du corps, contraste avec l'augmentation du volume de l'abdomen, globuleux et oedématisé, les membres inférieurs infiltrés. Il existe une circulation collatérale sus-ombilicale. L'ascite est évidente. Le météorisme et l'ascite gênent l'examen du foie. Mais après une ponction, on peut constater un foie gros débordant de deux travers de doigt les fausses côtes, de forme régulière, un peu induré, très peu sensible. La rate n'est pas perceptible. Il

existe sur la peau quelques taches rubis, par de noevis stellaires. On note une raréfaction du système pileux, sur le pubis ; des oedèmes, blancs, mous, prédominant aux membres inférieurs. Il n'y pas d'ictère et les urines ne contiennent ni sels, ni pigments biliaires. Seuls signes hémorragiques à noter, quelques épistaxis et un peu de gingivorragie. Temps de coagulation et temps de saignement normaux. Le signe du lacet est négatif.

L'examen de l'appareil cardiovasculaire et de l'appareil pleuro-pulmonaire ne révèle rien d'anormal.

Au point de vue neurologique, hormis une légère trémulence des mains, des crampes des mollets, et quelques cauchemars, rien d'important n'est à signaler .

Les examens de laboratoire, montrent :

formule sanguine : GR : 4.300.000
 GB : 9.000
 PN : 78 % donc pas d'anémie

protides totaux 63,5
 sérine 32
 globuline 31

cholestérol total 1,95
 " estérifié 1,13
 E/T/ = 0,57

thymol I6 céphaline ++ prothrombine 46 %

En résumé, il s'agit d'une cirrhose éthylique typique où le syndrome hydropigène constitue le principal élément clinique. Le traitement institué comporte outre le régime sans sel et riche en protides :

extrait hépatique 4 cm3

Après 9 jours de ce traitement la diurèse s'élève, du taux moyen de 1 litre elle monte à des chiffres plus élevés. Deux injections de diurétiques mercuriels entraînent deux pics, mais au 22^e jour la courbe de diurèse se stabilise autour d'un chiffre moyen de 2 litres par jour.

En même temps l'asthénie diminue et l'appétit revient.

Au 22^e jour du traitement les oedèmes des membres inférieurs ont disparu, le malade a perdu 7 kgs (68,3 à 61,6). Et surtout il ne reste plus, quand le malade sort le 31 octobre, qu'une lame d'ascite. L'état général est alors assez satisfaisant pour permettre la sortie

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30

Extrait
hépatique
cc/24 h



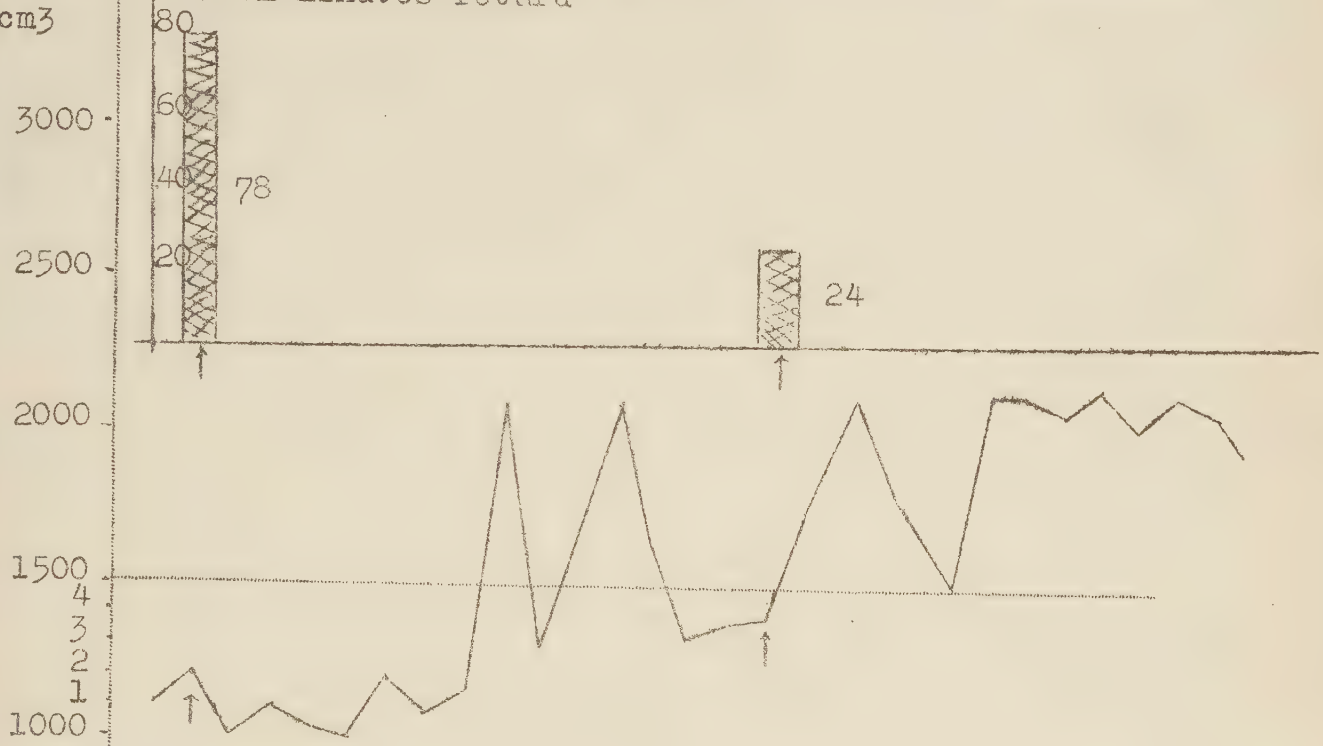
Étiquettes
variels:
☐

12
☐

18
☐

Diurèse
cm³

PA en minutes-retard



ne:
re :0
um.:0

Ponction

Ponction

tobre
vembre

17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30

Poids
Kg

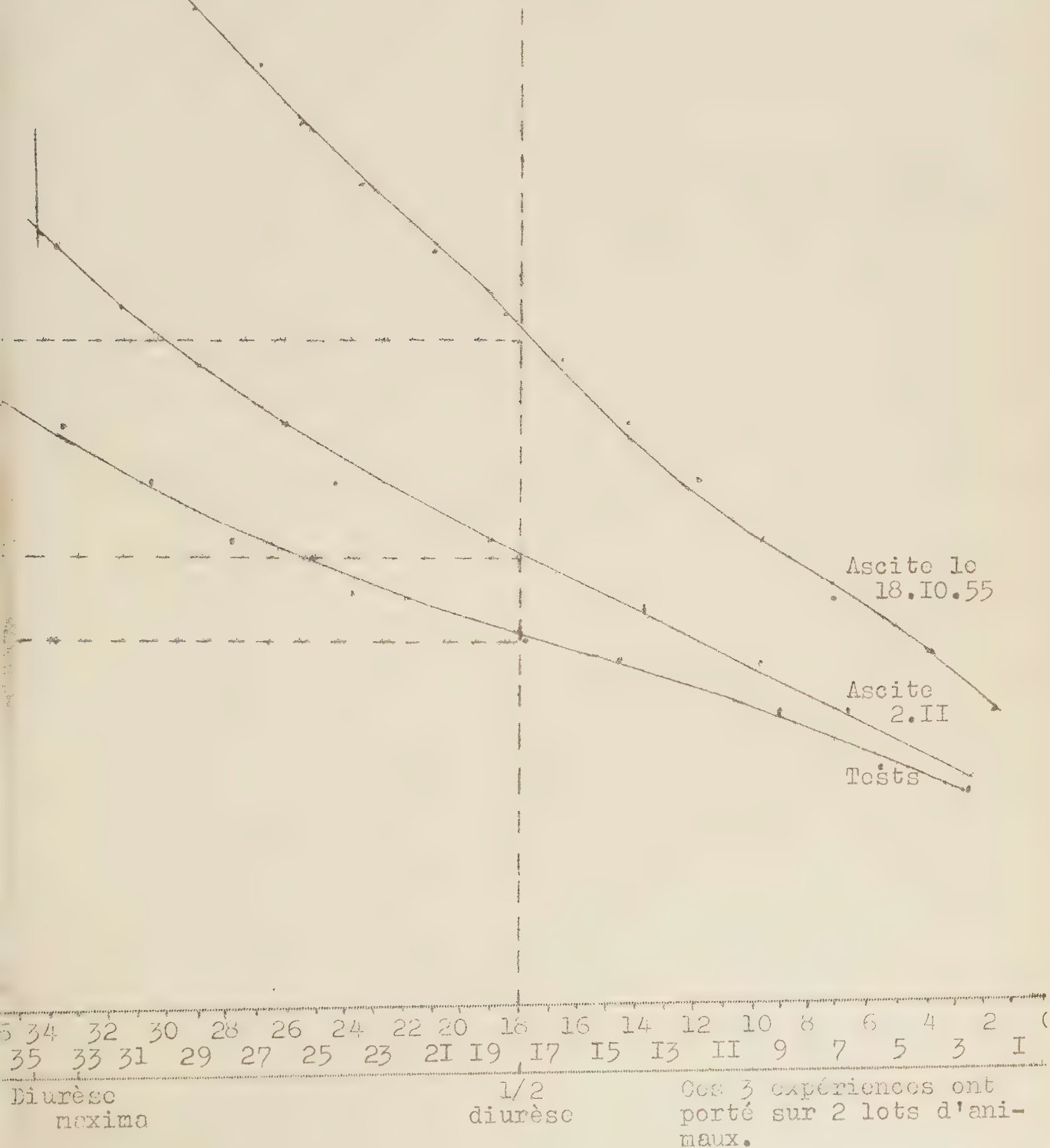
68,3 64 63,5 63 62,6 61,9 61,6 62

Courbes de diurèse provoquée
établies en notant toutes les
15 minutes l'excrétion urinaire
des lots d'animaux qui ont
reçu par voie intrapéritonéale
du liquide d'ascite.

L'ascite prélevée le
18.10.55 a un PA = 78

L'ascite prélevée le
2.11.55 a un PA = 24

Le liquide prélevé le 2.11.55
a un pouvoir antidiurétique plus
faible ; la courbe montre que la
diurèse s'effectue plus rapidement



Nous venons de vérifier que chez des malades traités par l'opothérapie hépatique le liquide d'ascite perdait son pouvoir antidiurétique. Si le titrage de l'activité antidiurétique chez les cirrhotiques permet une exploration fonctionnelle du foie au même titre que d'autres épreuves biologiques (Gilbert-Dreyfus et Schiller (3)), nous pouvons admettre dans les cas que nous avons examinés, une amélioration du fonctionnement hépatique.

Mais nous avons remarqué que la normalisation de ce test biologique, très en avance sur l'amélioration clinique, contrastait avec la persistance des autres tests d'insuffisance hépatique très perturbés. Aussi avons-nous cherché si l'effondrement du pouvoir antidiurétique sous l'effet de l'opothérapie hépatique n'est pas dû à une inactivation directe de l'hormone antidiurétique par l'extrait de foie : les extraits de foie supprimeraient-ils les effets de la substance de Ralli? Tel est le sujet de notre expérimentation pharmacologique : nous avons suivi encore la méthode expérimentale de Bur servant au dosage de la substance antidiurétique de Ralli, et que nous avons décrite plus haut (p.20) et nous avons posé comme premier jalon : l'injection simultanée du concentrat d'ascite responsable de l'antidiurèse et de l'extrait de foie aboutit-elle à un effet nul sur la diurèse de l'animal ?

Nous devons exposer quelques remarques préliminaires .

1 - Quels sont les caractères de la polyurie provoquée?

Les animaux reçoivent par tubage gastrique une quantité d'eau égale à 5 % du poids corporel et 1 cm³ d'eau distillée par 100 g de poids en injection intrapéritonéale. On peut établir une courbe de diurèse en notant toutes les quinze minutes la quantité d'urine émise. La comparaison des courbes permet de juger le

retard apporté à la sécrétion rénale (cf. courbe type). On remarque sur les courbes trois points essentiels :

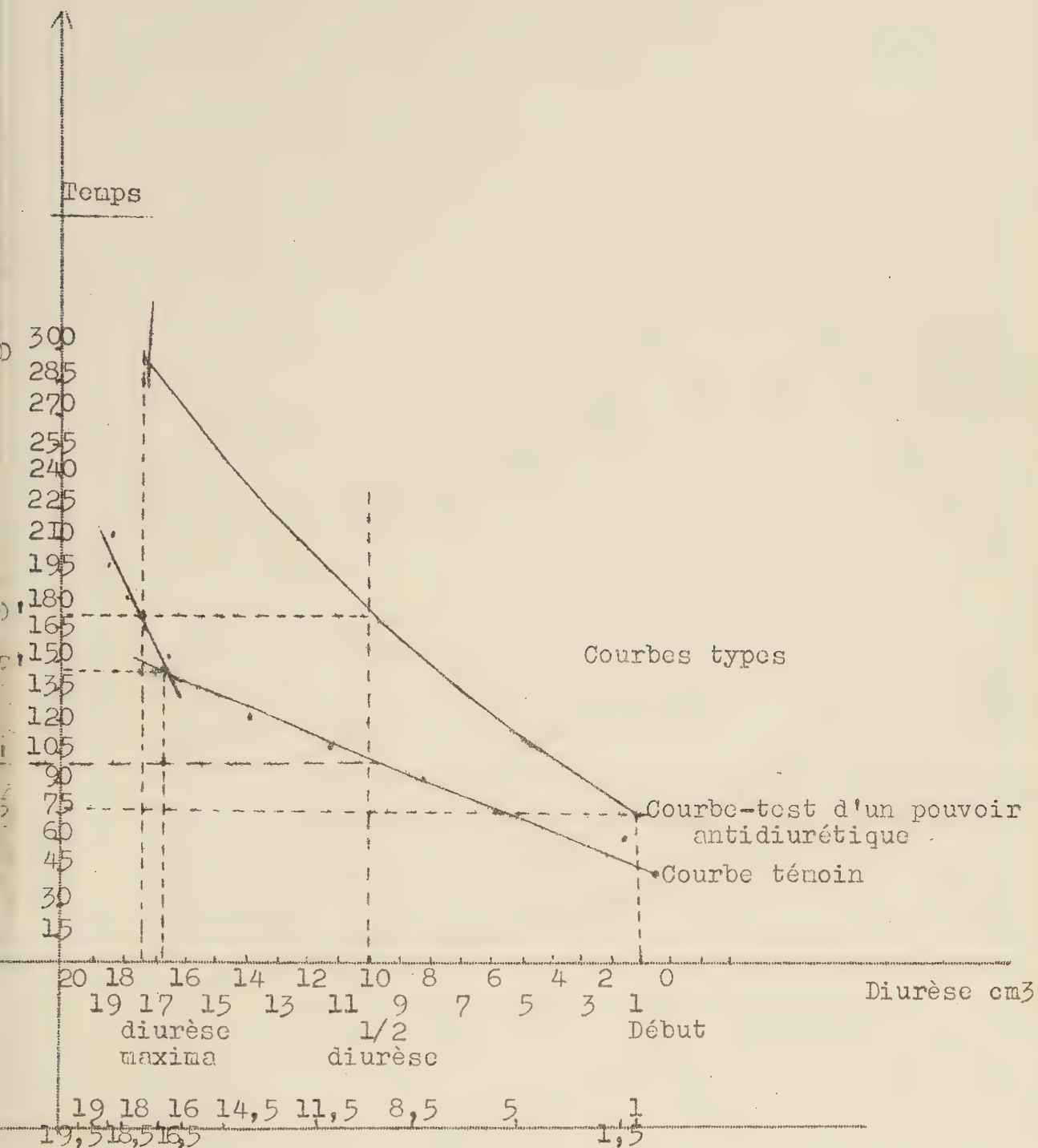
- le début de la diurèse. Il est plus tardif chez les animaux qui ont reçu une substance antidiurétique et ce décalage existe alors constamment.

- le moment où le volume de la diurèse atteint la moitié de la quantité d'eau reçue par tubage, la durée nécessaire à l'élimination de cette quantité a été choisie arbitrairement pour calculer le pouvoir antidiurétique.

- enfin le moment où la diurèse diminue d'abondance la courbe exécute un brusque changement de pente. Ce point représente la diurèse maxima. Il marque en effet la fin de la polyurie qui résulte de l'ingestion massive d'eau. Enfin la diurèse totale, quelquefois atteinte, représente l'émission urinaire de toute l'eau absorbée.

2 - Les animaux élevés et nourris de la même manière sont répartis en lots. Il importe de constituer les lots avec des animaux de même poids. En effet, nous avons constaté que des gros animaux ont leur diurèse légèrement en retard sur celle d'animaux plus petits, pour une ingestion d'eau proportionnellement égale. Voici quelques exemples :

poids		temps d'émission de la moitié de l'ingestat	
Lot de 3 animaux	(160 g. 165 g. 163 g.)	68'	
Lot de 4 animaux	(160 g. 162 g. 165 & 165 g.)	57'	poids moyen 160 g. durée moyenne 67'
Lot de 3 animaux	(164 g. 170 g. 162 g.)	75'	
Lot de 4 animaux	(253 g. 255 g. 260 g. 247 g.)	103'	poids moyen 250 g.
lot de 3 animaux	(260 g. 254 g. 250 g.)	105'	durée moyenne 104'



P.A. = $170' - 100' = 70$ minutes-retard

diurèse maxima
la courbe change de pente.

(2 rats reçoivent chacun 10 cm³ d'eau
courbe témoin (par tubage gastrique - et 2 cm³ d'eau
(distillée en intrapéritonéal

3 - Nous avons constaté aussi que d'une expérience à l'autre, d'un jour à l'autre, il existe quelques variations dans les résultats, comme le montre le tableau :

: jours	: 1	: 6	: 9	: 13	: 17
:	:	:	:	:	:
-----	-----	-----	-----	-----	-----
: expériences	: 1°	: 2°	: 3°	: 4°	: 5°
-----	-----	-----	-----	-----	-----
: Lot I	: 68'	:	: 75'	:	: (temps d'émission
-----	-----	-----	-----	-----	-----
: Lot 2	: 66'	:	: 82'	:	: (de la moitié
-----	-----	-----	-----	-----	-----
: Lot 3	:	: 57'	:	: 74'	: (de l'ingestat (
-----	-----	-----	-----	-----	-----

Mais au cours de la même expérience, le même jour, la différence entre les temps n'excède pas dix minutes, et pour l'appréciation du pouvoir antidiurétique on ne tient compte entre le lot témoin qui reçoit de l'eau distillée en intrapéritonéal et le lot qui reçoit le liquide à tester, que d'une différence égale ou supérieure à 20 minutes. Toutefois comme nous serons souvent obligés de comparer les résultats du même lot, un jour, simple témoin, un autre jour recevant une solution antidiurétique, nous devons tenir compte de cette cause d'erreur.

4 - Essai de l'extrait hépatique injecté seul
dans l'expérience de diurèse provoquée. Nous devons chercher les incidences possibles de l'extrait hépatique sur la diurèse des animaux.

: Exp :	lots recevant re l'extrait :	lots témoins. Reçoit :
: :	de foie en intrapéritonéal :	vent de l'eau distillée :
: :	Durée d'émission de la :	en intrapéritonéal :
: :	moitié de l'ingestat. :	:
: :	le même jour 1 / 4 cc :	:
: 1 :	d'extrait :	:
: :	93' foie :	80' :
: :	:	:
: 2 :	99 :	73' :
: 3 :	85' :	67' :
: :	:	:
: 4 :	97' :	81' :
: :	:	:
: 5 :	116' :	72' :

Il existe une différence de temps très importante entre les lots mis à l'extrait de foie et les témoins. Constamment l'extrait de foie détermine une anti-diurèse. Plus significatives encore apparaissent les courbes de diurèse ; il existe un **décalage très net entre les débuts de la diurèse** : 47 minutes pour un lot témoin, 70 et 80 minutes pour les lots mis à l'extrait.

Les premières gouttes d'urine émises ont une couleur brun acajou. Puis la diurèse augmente, et les urines deviennent plus claires. Comme le montrent les courbes de diurèse, l'effet antidiurétique de l'extrait de foie persiste tout le temps de l'épreuve, en s'atténuant progressivement.

Nous avons cherché si l'effet antidiurétique de l'extrait se manifestait durant 24 heures : les lots de rats soumis au même régime alimentaire éliminent des quantités d'urine sensiblement égales, quelque soit la quantité d'extrait hépatique administrée et quelque soit le mode d'administration (injection péritonéale, sous cutanée ou per os). Ainsi l'extrait de foie paraît exercer une action antidiurétique dans le moment qui suit son administration et peut être durant la période de son assimilation. Nous avons pensé que l'acidité de l'extrait pouvait être responsable de cette cause d'erreur majeure. En effet l'extrait est phénolé et mis à pH 3.7. Aussi l'avons nous dilué avec une solution phosphaté tampon à pH 7,35 et nous avons vu disparaître l'inhibition de la diurèse :

: jours	: 1er lot de 3 animaux	: 2è lot de 3 animaux
:	:	:
:	:	:
:	: expérience témoin (eau distillée en I.P.)	: extrait de foie à pH 7.3
:	: début de la diurèse	: début de la diurèse 53'
: 1	: début de la diurèse	: élimination de la
:	: 43'. Elimination de	: moitié 80'
:	: l'ingestat : 78'	:
:	:	:
:	: extrait de foie à pH 7.3	: extrait de foie à pH 6.2
:	: début de la diurèse 62'	: début 45'
: 4e	: élimination de la	: élimination de la
:	: moitié de l'ingestat	: moitié 74'
:	: 74'	:
:	:	:
:	: extrait de foie à pH 3.7	:
:	: début de la diurèse 62'	:
:	: élimination de la moitié	:
:	: 100'	:

5 - Enfin dernière remarque, nous avons constaté que le pouvoir antidiurétique des concentrats d'ascite ne se conservait pas indéfiniment (cf. P.59-60) Il y a donc nécessité de rapprocher les expériences dans le temps, ce qui peut créer une cause d'erreur supplémentaire, car un liquide à fort pouvoir antidiurétique peut perturber la diurèse des animaux durant plusieurs jours (Thèse Lapidus) (3).

On voit que toutes les remarques que nous venons d'exposer impliquent des difficultés dans l'interprétation des faits.

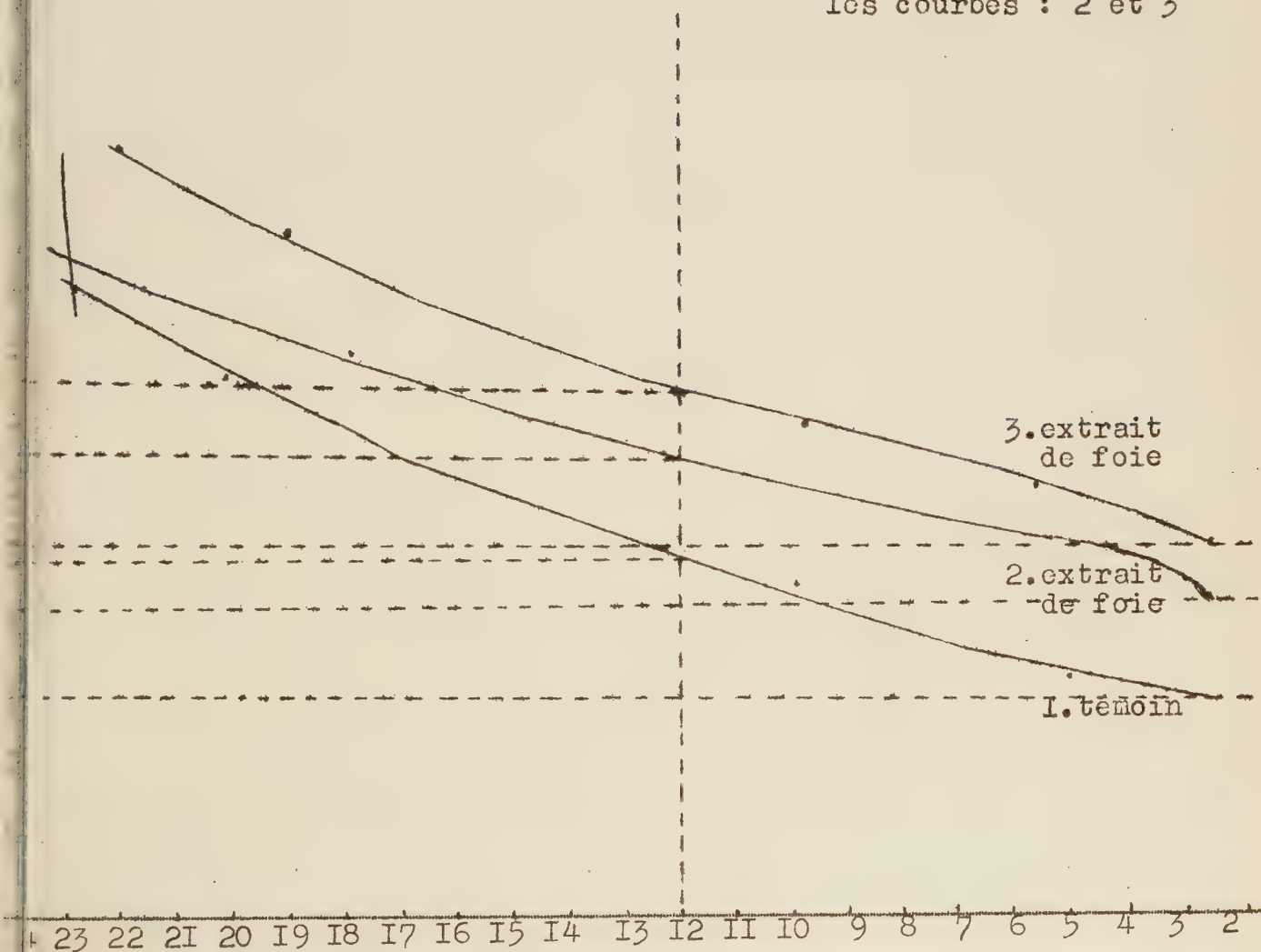
Nous avons cherché à préciser expérimentalement l'inactivation de la substance antidiurétique par l'extrait de foie. Nous avons exposé plus haut (cf. p.52-53) la méthode de travail et ses difficultés.

Expérience N°1 - Un lot dont la réponse-test à l'épreuve de diurèse provoquée est connue reçoit 1 cm³ de liquide d'ascite concentré par 100 g. de poids (Lot 1)
Un deuxième lot reçoit la même quantité d'ascite, et séparément 1/4 cm³ d'extrait hépatique: (Lot 2)

jours	Lot 1	Lot 2	Résultats
1 ^e	Épreuve de diurèse provoquée Elimination de la moitié de l'ingestat. T = 81'	la même épreuve 77 minutes	temps moyen 79 minutes
4 ^e	reçoit 1 cc/100 g de concentrat d'ascite. Elimination de la moitié de l'ingestat. T.=143 minutes	Reçoit la même dose et 1/4 cc d'extrait hépatique. 95 m.	Pouvoir antidiurétique de l'ascite : (N°2 tab. P.66) 143-79 = 64 m. Retard le pouvoir antidiurétique sur le lot 2 est très diminué 95 -79 = 16 m. Retard La comparaison est en faveur d'une inactivation de la substance antidiurétique
8 ^e		Ce lot reçoit 1 cm ³ d'ascite par 100 g. de poids T = 109'	On voit que le pouvoir antidiurétique ne s'est pas conservé.
9 ^e	Reçoit la même dose d'ascite que la première fois T = 112'		

emps

L'extrait hépatique
injecté dans la cavi-
té péritonéale exerce
un effet antidiurétique
comme le montrent
les courbes : 2 et 3



se

comportant 3 rats d'un poids moyen de 160 g
13 d'eau administrés à chaque rat. 24 cm³ en tout
total, 3 lots. Sur le graphique sont représentés 1 lot témoin et
2 lots à l'extrait de foie.

Expérience N°2 : Nous procédons comme dans l'expérience précédente.

jours	Lot I	Lot 2	Résultats
I	Epreuve test Elimination de la moitié de l'inges- tat. T : 72 minutes	la même épreu ve : T : 88 min.	temps moyen 80 minutes
3e	Reçoit 1 cm ³ d'as- cite par 100 g. de poids T = 43 minutes	Reçoit l'as- cite et I/4cm ³ d'extrait hé- patique T = 237 min.	Pouvoir antidiurétique de l'ascite (N°3 tab. p.66) 243 - 80 = 163 min/retard Sur le lot 2 qui re- çoit l'extrait de foie l'effet antidiuréti- que est aussi important 237 - 80 = 157 min/Retard
6e	Reçoit la même dose d'ascite Epreuve identique à celle du 3 ^e jour T = 274 minutes	subit un nou- vel étalonna- ge (eau dis- tillée en intra-péri- tonéal) T = 95 min.	pouvoir antidiurétique : 274 - 95 = 179 min/retard Ce résultat bien que cri- tiquable puisque les expériences sur les mêmes lots sont très rapprochées, confirme le pouvoir antidiurétique intense.
9e	Ce lot reçoit la même dose d'ascite + 1 cc d'extrait hépatique T = 262 minutes	Reçoit l'as- cite seule T = 257 min	comparons l'effet anti- diurétique sur le lot 1 les 6e et 9 ^e jour de l'ex- périence. Malgré une dose d'extrait de foie 4 fois plus forte, il n'y a pas neutralisation de la substance antidiurétique
13e	un lot neuf reçoit épreuve test 66' épreuve avec ascite	le même con- centrat d'ascite T = 142 '	P.A. = 142 - 66 = 76'/re P.A. = 91 - 66 = 25'/re (le pouvoir antidiurétique) de la solution (ne s'est pas conservé
17e	même épreuve	T = 91 '	

Expérience N°3

Nous mélangeons l'ascite et l'extrait de foie avant l'injection.

jours	Lot 1	Lot 2	Résultats
1 ^é	Eprouve test élimination de la moitié de l'ingestat T = 91 minutes	éprouve test T = 101'	temps moyen = 96 minutes
4 ^é	Reçoit 1 cm ³ /100 g d'ascite T = 338 minutes	reçoit le mé- lange d'ascite + 1/2 cm ³ d'extrait hé- patique T = 244'	pouvoir antidiurétique de l'ascite (N°4 p.66 338-96 = 242 min/ret. mais effet moins in- tense sur le lot 2 qui reçoit l'extrait de foie : 244 - 96 = 148 min/ret.
8 ^é	Reçoit ascite plus 1/2 cm ³ d'extrait de foie : T = 329 minutes	reçoit l'as- cite seule T = 334 min.	mais la contre expérience ne confirme pas le résultat.

Expérience N°4

jours	Lot 1	Lot 2	Résultats
1	Epreuve test : Elimination de la moitié de l'ingestat T = 81 minutes	Même épreuve T = 75 min.	moyenne 78 minutes
	Reçoit 1 cm ³ d'ascite T (294') 309' (291' (2 anim. moy/ 298 minutes		pouvoir antidiurétique de l'ascite(N°5P.66) 298-78 = 220 min/ret nous avons séparé les animaux afin de mieux faire ressortir des différences de temps, quelquefois importantes.
5é		Reçoit le mélange ascite + I/2 cc. d'ex- hépatique (208' T) 284' (213' (2 moy. = 235'	le pouvoir antidiurétique que 235 - 78 = 157 min/ret est diminué par rapport à la 1ère expérience sur le lot)
8é	Reçoit ascite et I/2 cc extrait de foie 292 minutes	Reçoit ascite seule 307 minutes	307 - 78 = 229 min/ret sans extrait de foie et 292 - 78 = 214 min/ret. avec extrait de foie la contre expérience nous interdit de conclure.
	Un lot nouveau reçoit la même dose d'ascite et I/2 cm ³ d'extrait de foie : T = 316 minutes		Le mélange d'ascite et extrait de foie amène cette fois une anti- diurèse encore plus importante. Peut être l'acidité de l'extrait de foie (pH=3.7) abaisse t-elle le pH du mélange et permet(elle aux substances antidiurétiques d'exercer leur effet plus fort. Nous rappelons que l'optimum d'action des extraits de post hypophyse se situe à pH4 et à pH7 ils n'agissent plus(1).

- (1) Relever que le pH du concentrat d'ascite jusqu'à la neutralité entraine la partie du pouvoir antidiurétique.

Exemple :

jours	Lot 1	Lot 2	Résultats
1	Epreuve témoin T = 72 minutes	La même épreuve T = 94'	
3é		Reçoit l'ascite à pH 5,4 T = 172'	pouvoir antidiurétique (N°7 P.66) 172-94 = 78 min/ret.
6é	Reçoit l'ascite à pH 7.35 T = 96'		

Expérience N°5

Le pH du mélange ascite et extrait de foie est amené à 6.2 (avec une solution phosphatée tampon).

Jours	Lot I	Lot 2	Résultats
I	Epreuve témoin Elimination de la moitié de l'ingestat T = 82'	La même épreuve 84 minutes	Moyenne 83 minutes
4é	Reçoit l'ascite seule T = 123'		pouvoir antidiurétique de l'ascite (N°6 p.66) 123-83 = 40 min/ret.
5é		Reçoit le mé- lange ascite et extrait de foie(I/3 cc) à pH 6,2 T = 119 min.	119 - 83 = 36 min/ret. le P.A reste le même le pH ajusté à 6,2 n'a pas amené non plus une inactivation meilleure de la substance de Ralli. (Rappelons que l'op- timum d'inactivation des subst. antidiuré- tiques par les extraits de foie se situe entre pH6 et 7 (Birnie)
8é	Un lot nouveau N°3 est testé T = 87 minutes		
	et reçoit de l'ascite seul T = 140 minutes		P.A. de l'ascite : 140 - 87 = 53 min/ret.
IIé	le lot I reçoit le mélange ascite + extrait à pH 6,2 T = 133 minutes		P.A. de l'ascite : 133 - 83 = 50 min/ret. Il n'y a pas de réduction de l'activité antidiuré- tique

Expérience N°6

jours	Lot 1	Lot 2	Résultats
I	Epreuve témoin Elimination de la moitié de l'ingestat animaux séparés (67' T)68' (88' (2 animaux) = 74 minutes	Même épreuve (50')65' (60' (2 animaux = 58 min.	Moyenne = 66 minutes
5é	Reçoivent 1 cm ³ d'ascite I.P. (295' T)284' (276' moyenne = 285'		pouvoir antidiurétique de l'ascite (N°8 p.66) 285 - 66 = 219 min/ret.
6é		Reçoit le mélange ascite + ex- de foie, ajusté à pH 6,4 et mis 2 h. à l'étuve à 37° (264' T)232' (281' mo. 259 min.	259 - 66 = 193'/ret. le P.A. n'est guère diminué.
8é	Reçoit mélange à 6,4 et mis à l'étuve à 37° durant 2 h. (176' T)186' (215' = 192'		le P.A. a-t-il été réduit? Non, car, il ne semble pas s'être maintenu de lui-même.
9é		Reçoit ascite à la même dose (214' T)231' (218'	Il faut calculer et comparer : 221 - 66 = 155 min/ret. et 192 - 66 = 126 min/ret.

Expérience N°7

On utilise des extraits de posthypophyse commercialisés
à la dose de 10 milliunités par 100 g de poids.

jours	Lot I	Lot 2	Résultats
1	Épreuve témoin élimination de la moitié de l'ingestat T. 79'	Les mêmes épreuves T = 81'	moyenne 80 minutes
4 ^e	Reçoit de la post- hypophyse élimination de la moitié de l'ingestat T = 202 :		pouvoir antidiurétique 202 - 80 = 142 min/ret.
5 ^e		reçoit post- hypophyse + 1/2 cc d'extrait de foie 207 minutes	aucune réduction du pouvoir antidiurétique
8 ^e	extrait de foie 1 cc + post hypophyse 209 minutes		

DOSEAGE DE L'ACTIVITE ANTIDIURETQUE DANS LE

	Nom	Sexe	Age	affection, état lors du prélèvement	ictère	ood.	hém.
1	R.E.	M	50	cirrhose hypertrophique Chol.1,52 E.0.73 E/T 0.48 Thymol 70 cep+++sortie stabilisé	-	+	+ héma
2	D.F.	M	57	cirrhose hypertrophique chol.1,59E.0.93 E/T 0.59 thym.18, cep+++sortie stabilisé	-	+	-
3	T.H.	F	58	cirrhose hypertrophique chlo.1,73 E. 0,93 E/T 0.55 thym.23 cep.++ sortie	-	+	-
4	A.F.	F	69	cirrhose atrophique cho.I,50 E.0,60 E/T 0,4 cep.++ DCD coma hép. sortie	-	+	-
5	P.E.	M	54	cirrhose hypertrophique chol.1,30 E.0.8 E.T 0.64 thym.22 Céph +++ s/g 0,83 sortie stabilisé	+	+	+ hémat
6	R.G.	M	54	cirrhose hypertrophique chol.0,97 ch. . 0.45 E/T = 0.49 Thymol I,03 cép +-+ S/G 0.68 S 25 G 36.5	+	+	-
7	B.C.	M	60	cirrhose hypertrophique chol.I,95 E.1,15 E/T 0.57 Thymol 16,Cép ++ S/G/1 sortie stabilisé	-	+	-
8	A.G.	F	66	cirrhose hypertrophique chol.T.I. 28 E.0,55 E/T 0,42 protides 70 S/G 1.22 thymol 27 céphaline ++ coma hépatique DCD	-	+	+ méloena

LIQUIDE d'ASCITE DES MALADES ATTEINTS DE CIRRHOSE HEPATIQUE

	expériences					
diurèse moy. 10 J.	ascite seule	témoins t	P.A.	ascite + ext.hép.	réduction du P.A.	
1100 cc			80			
1500 cc	T = 143	79	64	avec 1/4 cc ext.hé. 95	75 %	
600 cc	Exp. 1 T = 243 " 2 T = 274	80 95	163 179	237 avec 1/4 262 avec 1 cc	3 % 4 % (nulle)	
500 cc	T = 338	96	242	244 " 1/2 cc	39 %	
800 cc	T = 298	78	220	235 avec 1/2	30 %	
1000 cc	T = 130	83	47	119	10 %	
1100 cc	T = 172	94	78			
incontinence d'urine	T = 285	66	219	259	11 %	

DISCUSSION

-:-

L'ensemble des résultats que nous rapportons ne nous permet pas d'affirmer que l'extrait de foie inactive la substance de Ralli. La réduction du pouvoir antidiurétique de l'ascite n'excède pas 15 % en moyenne, quelles soient les conditions d'expérience (pH relevé à 6,4 ou 6,2 exp. N°5 et 6 - mise à l'étuve à 37° avant l'injection expérience N°6) Compte tenu des erreurs imputables à la méthode, une diminution du pouvoir antidiurétique de 15 % ne suffit pas pour donner une réponse probante. A vrai dire, la netteté du pouvoir antidiurétique d'une solution apparaît facilement quand la durée d'émission de la moitié du volume d'eau ingéré, passe du simple au double et plus. Mais l'administration expérimentale d'extrait de foie n'annule pas l'activité antidiurétique, et si la réduction est réelle, elle n'est que partielle et minime. D'absolu le critère devient relatif. Peut-on évaluer l'importance de phénomènes biologiques par la comparaison de données chiffrées très rapprochées les unes des autres ? Peut être faut-il tenir compte aussi, au point de vue expérimental du peu de temps de contact de l'extrait de foie et de la substance de Ralli et se souvenir qu'en clinique M. ZARA a insisté sur la nécessité d'administrer le produit au moins 15 à 20 jours avant d'observer le déclenchement de la diurèse.

Mais les constatations cliniques nous semblent, par contre, plus significatives et renforcent notre présomption sur la diminution du taux d'ADH sous l'effet de l'opothérapie.

Laby et ses coll.(1) ont évoqué cette possibilité quand au cours de leurs essais thérapeutiques par les extraits de foie, ils virent une diurèse importante suivre de quelques heures seulement l'injection du médicament.

Pour Zellai et Corlek, l'effet diurétique des extraits de foie ne peut s'expliquer non plus par une élévation de la sérinémie. Le relèvement de l'albumine plasmatique est trop en retard sur l'installation de la diurèse. Ils ont envisagé la neutralisation de l'hormone antidiurétique.

Nous avons constaté (obs 2.3 et 4) la diminution avec retour à des chiffres normaux - du pouvoir antidiurétique du liquide d'ascite - et des urines (Obs.2). La chute de l'activité antidiurétique, coïncidant ou non avec une reprise de la diurèse résulte peut être d'une amélioration fonctionnelle du foie, à laquelle l'apport des extraits hépatiques ne doit pas être étranger.

L'amélioration serait-elle partielle? N'intéresserait-elle qu'une fonction isolée ? Certaines constatations nous amènent à cette hypothèse :

1 - la chute de l'activité antidiurétique ne s'accompagne quelquefois ni d'une reprise de la diurèse, ni de la fonte des œdèmes (et nous savons que les causes de la rétention aqueuse et de l'oligurie tiennent aussi à des facteurs circulatoires, mécaniques, à d'autres hormones comme l'aldostérone avec laquelle la substance de Ralli n'a rien de commun).

2 - souvent la suppression de l'activité antidiurétique coïncide avec la reprise de la diurèse, la diminution des épanchements, mais les autres tests d'insuffisance hépatique demeurent

mauvais ou s'aggravent encore. Peut être l'extrait de foie intervient-il dans un métabolisme intermédiaire au niveau du foie, apportant l'élément qui ferait défaut à l'organe malade ?

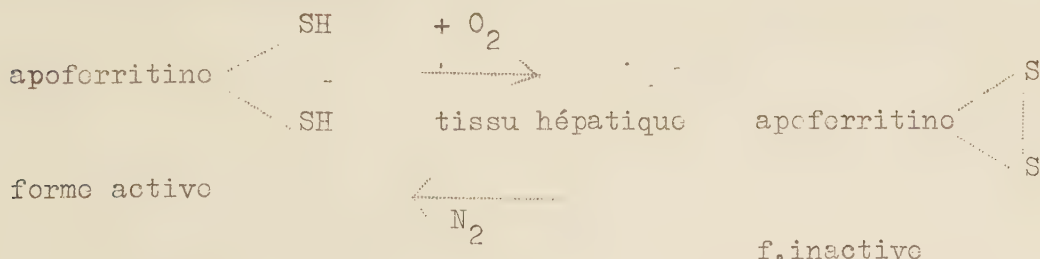
Nous avons vu que l'apoferritine, responsable de la sécrétion pathologique d'ADH est formée et inactivée par le foie :

Normalement deux systèmes enzymatiques participeraient à son métabolisme :

- un premier système formerait dans des conditions d'anaérobie l'apoferritine à l'état sulfhydryle : forme réduite, active, antidiurétique et vaso-dépressive.
- un second système oxyderait la ferritine en disulfure, forme inactive.

Or, nous avons vu que le foie cirrhotique formait le VDM (ferritine-sulfhydryle) en aérobiose et surtout avait perdu sa capacité de l'inactiver. Peut-être un chaînon indispensable au métabolisme de l'apoferritine, est-il apporté par l'extrait de foie thérapeutique ?

Mazur, Litt, Slorr(27), Mazur, Slorr et Scander ont montré que l'activité biologique, antidiurétique en particulier, de la ferritine est liée à sa teneur en groupements sulfhydrylles et que in vitro des coupes de tissu hépatique oxydent les groupements SH en disulfures :



Les auteurs ont montré que le principe capable d'inactiver l'apoferritine diffuse lors des cellules hépatiques. Recueilli dans une solution de Ringer à pH 7,3, il inactive le VDM au bout d'une heure à 37°, sous oxygène (la tension d'oxygène doit être au moins égale à 60 %).

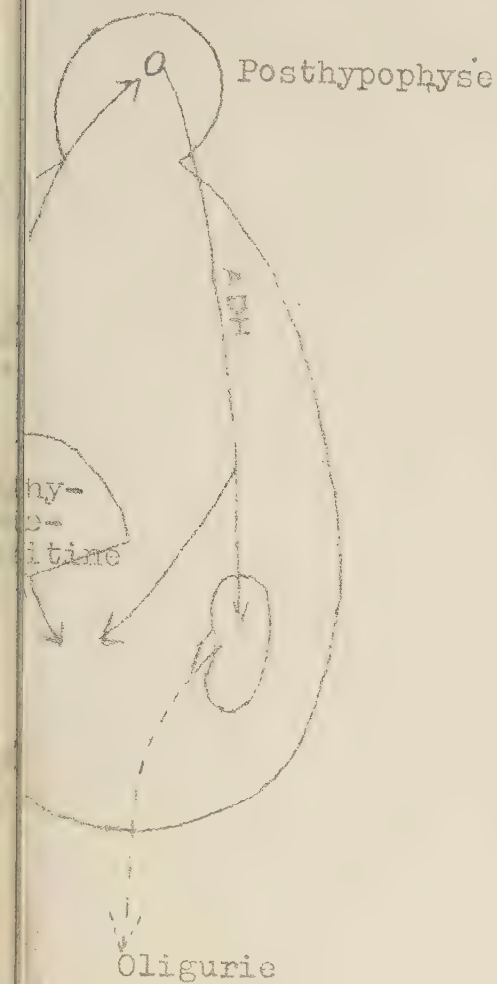
Ainsi l'action diurétique de l'opothérapie hépatique peut elle s'expliquer de plusieurs façons :

- par inactivation directe de l'hormone antidiurétique. in vivo et in vitro, le tissu hépatique neutralise l'ADH. Mais in vitro, comme Birnie l'a montré (21), l'extrait de foie perd cette propriété au delà d'une durée de 4 heures.

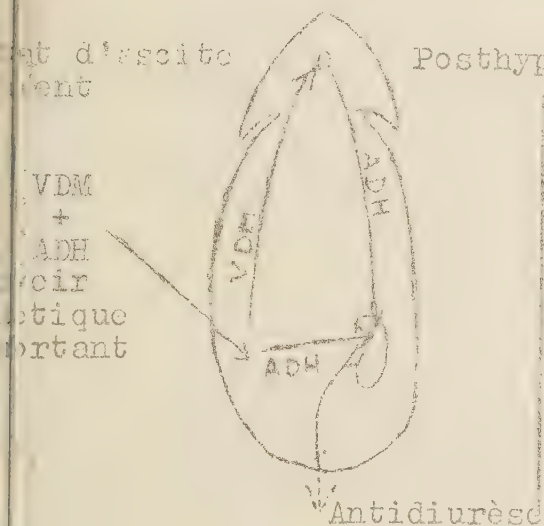
Notre expérimentation n'apporte pas de réponse affirmative.

Peut-être les extraits de foie participent-ils au métabolisme intermédiaire de l'apoferritine et supprimant la source de VDM, empêchent-ils l'excitation de la neurohypophyse.

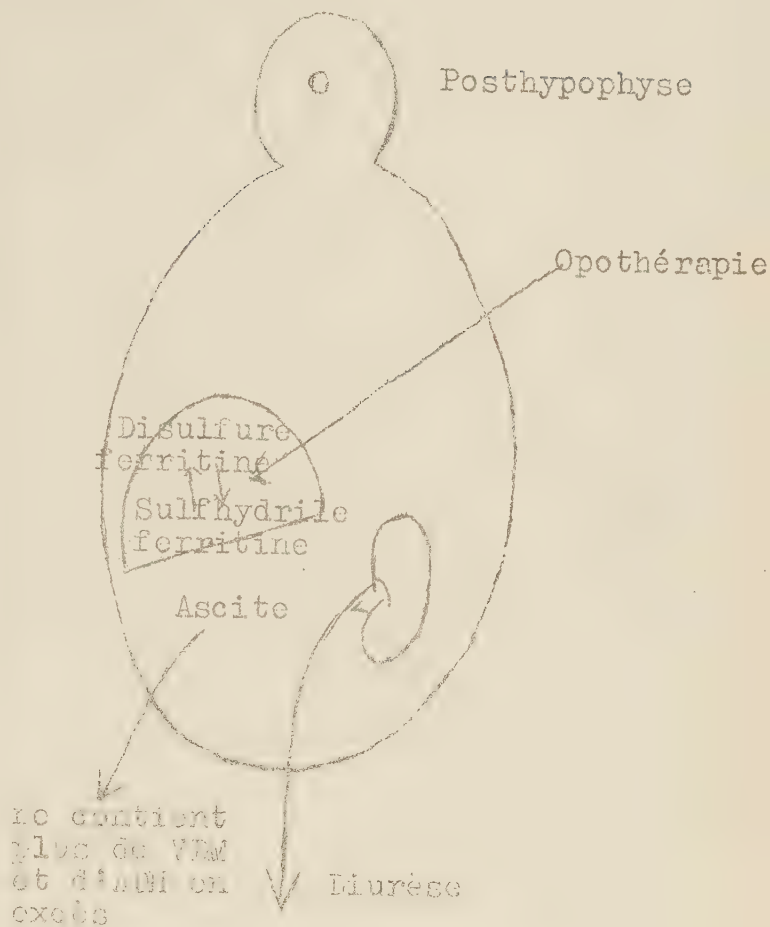
Malade cirrhotique



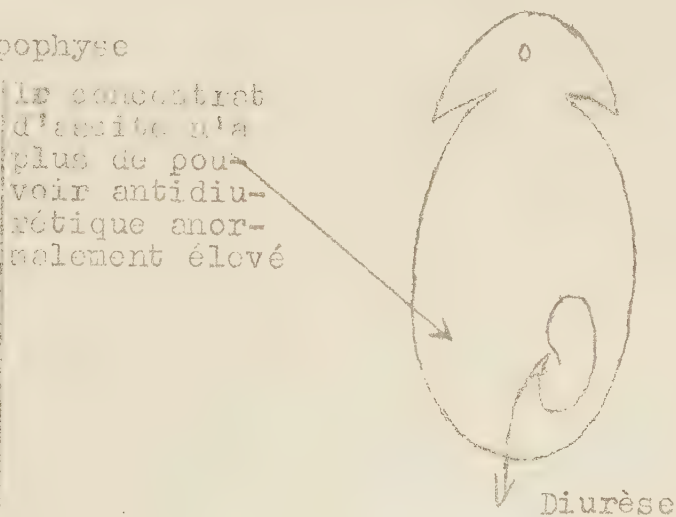
Expérience sur le rat



Malade traité



Expérience sur le rat



CONCLUSIONS

-:-

Nous avons utilisé dans des formes graves de cirrhose éthylique l'extrait de foie injectable ABBOTT, et nous croyons que ce produit donne des résultats bien supérieurs aux extraits hépatiques de préparation ancienne.

Outre son action sur l'appétit, l'asthénie, l'état général, l'extrait hépatique ABBOTT amène souvent une élévation de la diurèse et la résorption des épanchements.

C'est l'action diurétique du produit que nous avons cherché à préciser. Nous avons envisagé les causes de la rétention aqueuse au cours des cirrhoses. Le fonctionnement rénal défectueux tiendrait une grande place dans la genèse de l'œdème hépatique, et parmi les nombreux facteurs qui l'influencent, nous avons examiné plus attentivement un facteur hormonal : il existe dans les humeurs des cirrhotiques une humeur antidiurétique en excès. A ce fait un problème se rattache : s'agit-il de l'hormone antidiurétique post-hypophysaire A.D.H., Un facteur hépatique- l'apoferritine réduite ou VDM- déversé dans la circulation générale par le foie malade serait capable de stimuler la neurohypophyse et d'entretenir un taux d'ADH anormalement élevé.

Les propriétés thérapeutiques et pharmacologiques des extraits de foie sont certainement nombreuses ; de même le rétablissement de la diurèse dépend sans doute de la normalisation de fonctionnements multiples. Nous rapportons un fait dont les conséquences impliquent un changement dans le fonctionnement

rénal : il semble que l'opothérapie fasse disparaître du liquide d'ascite et des urines des cirrhotiques l'excès du principe antidiurétique - et ceci indépendamment de l'évolution des autres signes cliniques ou biologiques d'insuffisance hépatique.

Deux processus enzymatiques marqueraient in vivo l'action des extraits de foie (établis et démontrés in vitro) :

- l'inactivation de l'ADH et l'inactivation de l'apoferritine par oxydation des groupements sulfhydriles en disulfures.

Pour ces raisons, l'opothérapie doit retrouver sa place parmi les traitements modernes des cirrhoses du foie.

Vu :
Le Président :
signé : BOULIN

Vu :
Le Doyen :
signé : BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : JEAN SARRAILLE

BIBLIOGRAPHIE

-:-

- 1 JASINKI B.
Schweizerische Medizinische Wochenschrift
1953 83 (5)
AUBERTIN E. RIVIERE J. LOISTEAU MALINEAU R.
Revue Internationale d'hépatologie 1952, II (3)
LASCH F.
Gastroenterologia, 1954. 82 (5)
SCHIAVINA et MAURO
Minerva Medica, Déc.1950, 41, N°65
KALLAI et CERLEK
Acta Gastroenterologica belgica
Juin 1955, 18 N°6
BOSELLI
Gaz.Med. Oct.1950 109 N°10
LABBY, SHANK KUNDEL HOAGLAND
J.A.M.A. 1947, 133, 1181
- 2 RALLI E. ROBSON J.S. CLARKE D. et HOAGLAND C.
Journal Clinical investigation 24e, 316, 1945.
- 3 GILBERT DREYFUS, SCHILLER, LAPIDUS et HUPPERT
Bul. Soc. Med. Hop. Paris, Séance du 9.6.1950
La Sem. des Hôp. de Paris N°57 59, 2-6 Août 1951

LAPIDUS S.

L'hormone antidiurétique dans l'organisme normal et
pathologique, thèse Paris 1950

4 CACHERA, DARNIS, LUBETZKI

Fonctionnement du Rein dans les Cirrhoses
Annales de Médecine 55, 1954.

5 ABRAMI et WALLICH

Soc. de Biol. Mai 1929 t.CI, N°18

6 CACHERA

Rôle respectif du foie et des endocrines dans la
pathogénie de l'œdème hépatique.
Acta gastro-enterologica Belgica 15, 145, 1952.

7 ABRAMI

Les grands syndromes des cirrhoses hépatiques.
Essai d'interprétation pathogénique
Revue médicochirurgicale des maladies du foie 1932.

8 GILBERT ET LEREBOLLET

Opsurie dans les cirrhoses
C.R. Soc. Biol. 1901 9 mars

GILBERT ET VILLARET

Opsurie expérimentale C.R. Soc. Biol. 16 Mai 1906
23 Juin 1906

VILLARET

Thèse Paris 1906

9 ACHARD ET FAISSEAU

Bul. et Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, 19, 1165, 1903

OLMER ET AUDIBERT

Bul. et Mem. Soc. Med. Hôp. Paris, 19, 1450, 1903.

LEVESQUE

Thèse Paris 1923

CAHN

Thèse Strasbourg 1926

VARAY

Thèse Paris 1937

10 MOLITOR ET PICK

Arch. Exp. Pathol. Pharm. 97, 317, 1923

ADLERSBERG

Klin. Wochsch, 13, 393, 1934

11 CATTAN SEBOUK ET HABIB

Le rein des cirrhotiques (confrontation anatomo-clinique) Sem. Hôp. Paris, 30, 252, 1954

12 FIESSINGER et VARAY

Le rein des cirrhotiques, Presse Med. 46, 14, 1938

13 VERNEY E.P.

Proc. Roy. Soc. London B. 135, 25, 1947

14 LUETSCHER et Coll.

Journ. Clin. Investigation 2, 276, 1954

Journ. Clin. Endoc. et Metas. 14 812 1954

WARTER SCHWARTZ WEIL

Presse Med. 18 Juillet 1953.

LEUTSCHER ET CURTIS

Federation proceedings Vol. 14 Sept. 1955

ZONDEK

The Lancet, 2, 356 1934

ZONDEK et BLACK

J. Clin. Endocrin. 7, 519, 1947

CHARBONNIER

Thèse Paris 1950

BONGIOVANNI ET EISENMENGER

J.Clin. Endo II, 1383 1951

ST ADAKSCHACAPPA

J.Clin. Endo. II, 1383 1951

DURLACK

Thèse Paris 1953

15 DESAULES P. TRIJOD J. et SCHILLER W.

Journal Suisse de Médecine 83, 45, 1953

16 LLOYD et LOBOTSKY

Journal of Clin. Endoc. 10, 318, 1950

17 DRILL et FRAME

Federation Proc. 1948, I, 7, 215

GILMANN et GOODMAN

Science, 84, 24, 1936

WESSON ANSLOW SMITH

Bul. New York, Acad. Med. 24, 586, 1948.

STUECK LESLIE RALLI

Endocrinology, 44, P.325 1949

GOOLMAN et WOODS

Endocrinology, 44, p.409, 1949

18 BURN

Quarterly Journal of Pharmacy and Pharmacology
4, 517, 1931

19 AMES MOOR VAN DYKE

Endocrinology 46 215 1951

20 CAROIT

Thèse Paris, 1953

- 21 HELIER et URBAN
Journ. Physiology, 85, 502 1935
SATI ESER et PERILAN TUZYNKAM
Annales d'endocrinologie, 2 N°2 1950
BIRNIE
Endocrinology, Janvier 1953
ALDESBERG et FOX
Ann. Int. Med. 19, 642, 1943
- 22 GAUNT
Recent Progress in hormone research, 6, 247, 1951
- 23 WHITE RUBIN LEITER
Journ. Clin. Investig. (30) 11, 1951
" " " (32) 10, 1953
- 24 MILLER et TOWNSEND
Journ. Clin. Invest. (33) 4, 1954
- 25 SHORR, MAZUR BAEZ
Recent progress in hormone research, Vol. II, 1955
- 26 SHORR et MAZUR
The journal of biological chemistry 1761, 771, 1948
- 27 MAZUR, LITT, SLORR
The Journal of biological chemistry, 187, 1950 pp:473-510
- 28 BAEZ MAZUR SLORR
Am. Journ. Physiology, 162, P.198, 1950
- 29 SHORR, BAEZ ZWEIFACH
Fed. Proc. 1948
- 30 SHORR BAEZ ZWEIFACH
Transactions of the Association of American
Physicians, 63, 39, 1950.

- 31 SHORR
 Josiah Mary's Foundation Publish Liver injury
 April 1949, 60, 95
- 32 BAEZ MAZUR et SLORR
 Amer. Jour. Physiology, 169, 123, 1952
 MAZUR et ABRAHAM
 Bio. Rev. Coll. City of New-York, 14 (1) 1952.
- 33 CORONINI
 Acta neurovegetativa 3, 92, 1951
 LEVEQUE et SHARRER
 Endocrinology, 52 (4) 1953.
 CAVALLERO C. et ZANDI M.
 The antidiuretic hormone of the posterior lobe of
 the human hypophysis
 J.Path. Bact. 63, 249, 1951
- 34 PERRIN
 Revue Médicale de l'Est, 5, 1934.

